

哲学的考察に基づく生物の形態形成の数理的理解

森川 健太郎

目次

第 1 章	緒論	1
1.1	生物の形態形成を理解するとはどういうことか	1
1.1.1	理解するとはどういうことか	1
1.1.2	生命現象の理解	2
1.1.3	生物の形態形成の物理学的理解	3
1.1.4	計算機を用いた生物の形態形成の理解	4
1.2	研究の目的	5
第 2 章	理解を表現する哲学的概念とその数理モデル	7
2.1	緒言	7
2.2	哲学的概念を参考にした実感的理解の表現	9
2.3	実感的な理解を表す数理モデル	10
2.4	結言	13
第 3 章	周囲環境拘束下での折り畳み形態形成の数理的理解	17
3.1	緒言	17
3.2	周囲環境拘束下での上皮組織の成長を記述する力学モデル	18
3.3	力学モデルによる上皮折り畳みシミュレーション結果	20
3.3.1	周囲環境拘束の強さと折り畳み構造の関係	20
3.3.2	周囲環境拘束の非対称性と折り畳み構造の関係	21
3.3.3	周囲環境拘束と皺の間隔の関係の定量評価	22
3.3.4	周囲環境拘束と折り畳みパターンの関係の定量評価	24
3.4	上皮組織のエネルギー汎関数に基づく力学系モデル	25
3.5	力学系モデルによる上皮折り畳みシミュレーション結果	27
3.6	考察	27
3.7	結言	29
第 4 章	偏差成長による生物の曲面形態形成の数理的理解	31
4.1	緒言	31
4.2	面積拡大率分布に基づく成長を記述する力学モデル	31

4.3	面積拡大率分布に基づく成長の力学シミュレーション結果と考察	33
4.4	面積拡大率分布と曲面形状を直接結びつける幾何学	36
4.4.1	等角パラメータ化	36
4.4.2	面積拡大率分布の推定	37
4.5	面積拡大率分布の推定手法の検証のための手法	39
4.6	人工的なデータを用いた推定手法の検証	40
4.6.1	理論解による検証	40
4.6.2	数値実験による検証	41
4.7	実際の発生系への適用	43
4.7.1	カブトムシの角原基形成過程への適用	43
4.7.2	ロバスト性の評価	46
4.8	面積拡大率分布推定手法の考察	46
4.9	結言	51
第 5 章	結論	53
付録 A	実感的な理解を得る過程の数理モデル	55
A.1	ブーリアンネットワーク (BN)	55
A.2	BN の確率論的な拡張	57
A.3	評価関数	59
A.4	サンプリング手法	61
A.4.1	マルコフ連鎖モンテカルロ法	61
A.4.2	レプリカ交換モンテカルロ法	62
A.5	BN 構造の生成モデル	64
A.6	BN 構造生成シミュレーションの例	65
付録 B	半球から球冠への等角写像の理論解の導出	67
	参考文献	71
	関連学術論文・学術講演	79
	謝辞	83

第1章

緒論

1.1 生物の形態形成を理解するとはどういうことか

生物の体の形は、たった一つの受精卵から自律的に形成される。この過程を形態形成と呼ぶ。形態形成の現象は、生命の最も根源的な問いの一つとして、古くから問われて続けてきたが、未だ理解されるには至っていない。そもそも、生物の形態形成を理解するとはどういうことであろうか。どこまでいけば理解したと言えるようになるのであろうか。本研究では、そもそも理解するとはどのようなことかを考察することを出発点として、生物の形態形成への理解を深めることを目指す。

1.1.1 理解するとはどういうことか

理解するとはどういうことかは、改めて問うと難しい問題である。我々は普段、自分が何かを理解したのかどうかを、直感で判断している。しかし、自分が本当に理解しているのかどうかと問われると、それは答えるのが難しい。例えば、物理学者の朝永振一郎は、数学を理解することについて、エッセイで次のように述べている。

数学を勉強しているとき、本に書いてあること、いくつかの公理から出発していろいろな結論を証明して、それをもって大きな体系を組み立てていくその各段階の論理の展開はすっかりわかっても、全体的に一向に理解したという気もちの起らないことがある。(…)そういう、あと味のよくないわかり方は、おそらく本当の理解でないようで、そういう場合は大てい本を閉じるとともに中味をすっかり忘れてしまう。(朝永, 2000)

各段階での論理の展開がわかったら、それは理解したと言いたくなるが、このように、本当に理解したとは言い難い感覚が残ることがある。また、数学を理解することに関して、数学者の岡潔は次のような実感を語っている。

証明が始まるとともに意識が流れ始め、証明が終わるとともに流れは止まる。そのとき全体が一時にわかるのである。これを経験するまでは、純正数学

がわかるとはどういうことかわからないのである。(…)論理や計算は全くの異物であるから、うっかりこんなものを混ぜようとする流れはピタリと止まる。(…)この流れは継げないのであって、もし切れたら初めからやり直すほかないのである。(岡, 2016)

朝永の言う「本当の理解でない」理解の仕方は、岡の言う「論理や計算」の混ざった切れ切れの理解の仕方と同じ感覚を表したものだと思われる。この理解の仕方は、各段階での論理を追うことはできているので、形式的には理解していると言えるものであるが、「わかった!」という揺るぎない実感を伴う理解の仕方ではない。一方で、岡の言う「全体が一時にわかる」理解の仕方は、自分が理解していることのはっきりとわかる実感的な理解の仕方であり、このような理解に至って初めて真に理解したと言えるのだと思われる。

さて、生物の形態形成を理解する営みの歴史では、より深い理解を得るように研究が進展してきた。以下では、こうした理解の深さの次元に関しての議論を踏まえ、その歴史を概観する。

1.1.2 生命現象の理解

生命現象を理解しようとする人々の営みは、古くアリストテレスに遡ると、専ら個体の生存や種の保存といった目的論的な視点から、その合目的性を成り立たせている原因を探求していた(中村, 2000)。それに対し、チャールズ・ダーウィンの自然選択説の提唱以来、合目的性は前提ではなく帰結とみなされるようになり、機械論的に、物理化学的な説明を求めることに重きを置くようになった。とりわけ、ジェームズ・ワトソンとフランシス・クリックによる DNA の分子構造の発見以降、生物の発生から恒常的な生理活動、そして遺伝の仕組みは、遺伝子とタンパク質の分子的な働きに還元して理解することが目指されるようになった(Watson and Crick, 1953)。そして、生物の基礎的構成要素たる遺伝子やタンパク質の構造や機能が網羅的に調べられ、2003年にはヒトのゲノムに含まれる全塩基配列が解読された(Moraes and Góes, 2016)。

しかし、人々は、構成要素の構造や機能の一つ一つを解明してそのデータベースを作るに至っても、生命を理解したと思うようにはなれなかった。そこで、それら構成要素の相互作用するシステムの全体を全体として捉えることを目指すシステム生物学のアプローチが始まった。この事情は、冒頭で述べた、「各段階での論理の展開はすっかりわかっても、全体的に一向に理解したという気もちの起らない」理解を超えて「全体が一時にわかる」ことを目指すことに通じるように思われる。また、この方

向性は、部分の働きを全体の中に位置づけようとする意味で、目的論的な側面を復活させるものとも捉えられる。

しかしながら、膨大な構成要素の分子的な相互作用システムの全体を記述することはできても、それを頭の中で理解することは困難である。すなわち、記述するだけでは、「全体が一時にわかる」ことには至らない。また、その記述は、形態形成における「設計図」というべきものであるが、「設計図」と「完成品」の間には、「作る」過程が必要である。「設計図」だけでは、「完成品」である生物の形まで含めた全体の理解には至らない。形を含む全体の理解のためには、「作る」という物理的な過程を含めて捉える必要がある。分子生物学的な遺伝子の働きと幾何学的な形態の間を結ぶ形成の働きを理解するためには、物理学的な視点が必要となるのである。

1.1.3 生物の形態形成の物理学的理解

実は、生物の形態形成を物理学的に理解する試みは、分子生物学が始まるより以前に、ダーシー・トムソンにより開かれていた (Thompson, 1917)。トムソンは、生物の形態形成について、様々な種やその他の物理現象における形の相似性に着目し、それらを統一的に捉えることを試みた。これは、種や現象を超えて、形の形成について「全体が一時にわかる」ことを目指した方向性だと捉えられる。また、アラン・チューリングは、形態形成を普遍的に説明する原理として、モルフォゲンと呼ばれる仮想的な化学物質の反応拡散系のなすパターンによる説明を提案した (Turing, 1952)。これもまた、形態形成について「全体が一時にわかる」ことを目指した方向性であると考えられる。こうしたアプローチで全体が扱えるのは、数理的な捉え方の持つ普遍性による。数理的な構造が種や現象を超えて共通すると考えられるため、その全体を捉えられるのである。しかし一方で、彼らの提案した内容においては、枠組みとして普遍的である反面、その現象を起こす構成要素やその動態が抽象化されており、それが本当に形態形成を支配する原理であるとみなされるには足りないものがあつた。実際、チューリングの理論は、提案後しばらくは、実際の生物においてその原理が働いているという証拠が探されたが、それが否定されるような例が見つかったこともあり、注目されなくなっていた (Dearolf et al., 1989)。しかしその後、さらに様々な現象が調べられ、体表の色素のパターンの形成や、発生過程においてどの細胞が分化するかを決めるシグナルのなすパターン形成において実際にその原理が働いていることが、実際の細胞動態についての観察に基づくモデルや実験により明らかとなり、人々に理解を与えるものとして受け入れられるようになった (Hamada et al., 2014; Honda et al., 2000; Kondo and Asai, 1995; Yamanaka and Kondo, 2014)。

1.1.4 計算機を用いた生物の形態形成の理解

近年では、計算機の発達に伴い、生命現象に対しても、実験や理論だけでは捉えきれない幅広い問題に対しても取り組むことができるようになってきた。例えば、システム生物学において、頭では捉えきれない膨大なデータから意味のある情報を引き出すためには計算機が有用である。計算機を用いることで、遺伝子発現のデータからその相互作用の全体像を記述するネットワーク構造を推定したり、その構造を解析したりすることができる (Fiedler et al., 2013; Imai et al., 2006)。

形態形成の物理学的理解のためにも、計算機は多大な貢献をしている。幾何学的な形の形成に直接結びつく物理は、力学である。細胞増殖により組織に生じる応力や、細胞の引き起こす収縮力、あるいは、組織とその周囲にある基質や別の組織等の構造との間の機械的な相互作用などが組織の変形を駆動し、形態を決定する (Heisenberg and Bellaïche, 2013; Koyama et al., 2016; Mao et al., 2011, 2013; Nishimura et al., 2007; Sawyer et al., 2010; Simões et al., 2006; Tallinen and Biggins, 2015)。生体組織の成長による変形は、様々な要素が絡み合った力学的な働きにより、初期には平坦に近い単純な形状のものから立体的な形状が形成されるような複雑な過程であるので、計算機の補助なしで調べられることは非常に限られている。

計算機を用いた形態形成の物理学的理解のための一つのアプローチは、実験で観察された現象に対し、それを支配する力学的メカニズムについて仮説を立て、その妥当性を力学モデルに基づくシミュレーションによって検証することである。あるいは、頭だけでは仮説を立てることが難しい複雑な現象に対して、実験から示唆される範囲での力学的知見をモデル化してシミュレーションを行うことで、仮説の形成を補助することもできる。力学的メカニズムの仮説に基づくシミュレーションにより現象が再現できたら、少なくともモデル化された範囲では、それが妥当であることが検証される。そしてさらに、特定の細胞活動を阻害する実験などの結果と、それに対応する条件でのシミュレーション結果を比較するなど、より詳細な実験との比較を行えば、その仮説が実際の系で働いているメカニズムであることが検証される。このようなアプローチにより、組織の陥入や膨出といった基本的な変形様式の制御機構として、細胞収縮力の働く領域の空間的パターンが働くことや、腸の絨毛や陰窩の起伏パターンが、細胞増殖や細胞死に起因する力によるシートの座屈パターンとして説明できることが明らかとなってきた (Hannezo et al., 2011; Inoue et al., 2017)。

このように、細胞活動のような部分の働きと全体としての形態の形成との関係を、計算機を通して結びつけることで、生物の形態形成の理解が試みられてきた。しかしながら、計算機シミュレーションによって現象が再現できたというだけでは、「全体

が一時にわかる」ような理解が得られるとは言い難い。遺伝子発現のデータからその制御ネットワークを計算機により構成できても、それを頭の中で理解できたとは言えないのと同様に、細胞動態の力学モデルからそれにより形成される形態を計算機で構成できても、それを以て直ちに理解ができたと言うことはできない。計算機による現象の再現は、対象とする系についての入出力関係を得られるという点で、現象の予測や制御、医療への応用等においては十分な情報を与えるが、理解においては、契機としての働きに留まる。そして、理解に至るためにどうすればよいのかについては、未だその一般論は整理されていない。

1.2 研究の目的

以上論じたように、生物の形態形成の理解を目指す営みは、機械論的な部分の働きに重心が置かれると、その次には全体としてそれを捉えることが目指されるようになり、全体を捉える抽象的な視点が提案されると、それを成り立たせる部分の実態を知ることが目指されるというように、部分と全体の両方を捉える方向へと向かってきた。本研究では、こうした歴史を踏まえ、その向かう先がどのような理解であるのかを考察することで、生物の形態形成を理解するための方法論を提案する。そして、その考察に基づく方法論によって、生物の形態形成を理解することを試みた。

多細胞生物の器官の形態は、基本的に、発生の初期には平坦に近い単純な形をしているシート状の組織が、成長するとともに折り畳まれて多様で複雑な三次元形状を示すように形成される。それらの形態には、腸の絨毛や卵管の襞、脳の皺などのように、面上の起伏パターンとみなされるような皺状の折り畳みが形成されるものや (Koyama et al., 2016; Shyer et al., 2013; Tallinen and Biggins, 2015; Walton et al., 2016)、眼杯形成や肺の分岐構造形成、神経管形成などのように、シートが顕著に立体化されるものがある (Clément et al., 2012; Colas and Schoenwolf, 2001; Eiraku et al., 2011)。あるいは、昆虫の角などのように、シートの顕著な立体化に加えて、さらにその表面に皺が形成されるような複雑な例もある (Adachi et al., 2020b; Matsuda et al., 2017)。本研究では、皺構造形成とシートの立体化による形態形成のそれぞれについて、一つの理解を得ることを試みた。

第2章では、形式的な理解にとどまらない実感的な理解に至るためにはどのような方法をとればよいのかを知るために、理解するとはどういうことかを、哲学の概念を用いて考察した。次に、自然言語的な表現では捉えがたい哲学概念に対して、それを表現する数理モデルを構築することで、実感的に理解することを数理の視点で捉えた。さらに、そうして得られた実感的理解の概念に基づき、生物の形態形成をより深く理解するための、部分と全体を止揚する理解の方法論を提案した。

第3章では、第2章で得た方法論に基づき、シート状組織の皺構造形成に関する数理的理解を試みた。特に、シート状の上皮組織の周囲にある構造からの物理的拘束が、上皮の頂端側と基底側とで非対称であることが皺パターンに与える影響について、力学モデルに基づくシミュレーションにより調べた。次に、これをより深く理解するために、パターン形成の理論の視点からこれを捉えることができる力学系モデルを導出した。さらに、この枠組みによって、シミュレーションでは到達できなかった、細胞増殖および周囲環境拘束と皺構造形成の全体を直接結びつける、部分と全体を止揚する理解が得られうることを議論した。

第4章では、第2章で得た方法論に基づき、シートの立体化による形態形成についての数理的理解を試みた。特に、成長率が空間的に偏った成長様式である偏差成長が曲面形態形成に与える影響について、力学モデルに基づくシミュレーションにより調べた。次に、これをより深く理解するために、幾何学の視点から、偏差成長と曲面形態形成を直接結びつける関係を導くことで、部分と全体を止揚する理解が得られる枠組みを提案した。さらに、偏差成長と曲面形態形成の関係を具体的に写像として構築する手法を開発し、実際の生物の発生系の解析に用いることで、手法の有用性を示した。

最後に、第5章では、全体を総括し、本研究の結論を述べる。

第2章

理解を表現する哲学的概念とその数理モデル

2.1 緒言

生命現象の理解は、DNA の分子構造の発見以来、遺伝子とタンパク質の分子的な働きに還元して理解することが目指されるようになったが、それらの個々の働きが解明されて、データベースが作られるに至っても、理解できたとは思われなかった。そして、個々の働きの全体像を捉えようとする動きが現れた。一方で、そうした生物の「設計図」を調べるのではなく、「作る」という物理的過程に焦点を当てたアプローチも行われてきた。生物の形態形成を理解するためには、そうした「設計図」の情報に加えて、「作る」という物理的過程までを考える必要があるためである。ダーシー・トムソンやアラン・チューリングは、物理学的な視点から、生物の形態形成について、普遍的な数理的原理を提案したが、そこでは、その現象を起こす構成要素の動態が抽象化されており、それだけでは理解としては認められないものであった。彼らの提案した原理は、後に、発生過程での細胞や生化学的シグナルの伝達等の動態が調べられ、その観察結果と理論的アプローチによって、生物に実際に働くものとみなされるようになり、それが形態形成原理の理解として認められるようになった。また、近年では、計算機の発達により、シミュレーションを駆使して生物の形態形成を理解しようとする研究が進んでいる。しかし、計算機上で構造や現象を再現できたというだけでは、応用上は十分に働くことが期待されるが、理解に至ったとは言い難い。

このように、生物の形態形成の理解のためのアプローチは、歴史的に積み重ねられてきたが、その向かうべき方向についての一般論は未だ整理されていない。本章では、その向かうべき方向をトップダウンに把握するために、理解するとはどういうことかについて、哲学の視点から考察する。

第1章で引用した朝永振一郎と岡潔の理解についての記述を再掲する。

数学を勉強しているとき、本に書いてあること、いくつかの公理から出発していろいろな結論を証明して、それをもって大きな体系を組み立てていくその

各段階の論理の展開はすっかりわかっていても、全体的に一向に理解したという気もちの起らないことがある。(…)そういう、あと味のよくないわかり方は、おそらく本当の理解でないようで、そういう場合は大てい本を閉じるとともに中味をすっかり忘れてしまう。(朝永, 2000)

証明が始まるとともに意識が流れ始め、証明が終わるとともに流れは止まる。そのとき全体が一時にわかるのである。これを経験するまでは、純正数学がわかるとはどういうことかわからないのである。(…)論理や計算は全くの異物であるから、うっかりこんなものを混ぜようとすると流れはピタリと止まる。(…)この流れは継げないのであって、もし切れたら初めからやり直すほかないのである。(岡, 2016)

朝永の言う、各段階での論理を追うことはできているが、全体としての理解は得られていない状態を、ここでは形式的な理解と呼ぶことにする。それに対し、岡の言う「全体が一時にわかる」ような理解を、実感的な理解と呼ぶ。

形式的な理解しか得られていなくても、それを用いて問題を解くことなどは、ある程度可能である。例えば、細胞活動による力がどのような形態を形成するのかが計算機上でシミュレートできたなら、そのメカニズムの全体が頭で理解できたわけではなくても、細胞活動の抑制によって形成される形態がどのように変わるかの予測などができる。あるいは、遺伝子の制御関係や代謝反応系の構造を計算機上で得られたら、その構造の全体が頭で理解できたわけではなくても、どのような操作を施せばどのような結果が得られるのかなどが計算でき、医療や創薬への応用はできるようになることが期待される。そのため、実感的な理解に至っていないとしても、それを問題に思わないことが多い。しかし一方で、実感的な理解が得られたなら、それは理解したことそれ自体に満足を感じるものである。逆に言うと、形式的な理解に留まった状態では、理解するという目的の上では不満が残る。

「全体が一時にわかる」実感的な理解に対して、形式的な理解は、部分が独立であるばかりで、全体として一つとはなっていない状態と言える。そのような状態を超えて、実感的な理解に至るにはどうすればよいのであろうか。それを知るためには、全体として一つとなるというのがどのような事態であるのかを把握する必要がある。ここでは、岡の言うような感覚的な表現を超えて、理論的な概念としてこれを捉えることで、実感的な理解を把握するための基礎を得ることを試みる。本研究では、そのために、部分が全体の部分であると同時に、全体は部分の集まりであるという在り方の論理構造を基礎に置く哲学である、西田幾多郎の哲学に手掛かりを求めた。

2.2 哲学的概念を参考にした実感的理解の表現

西田哲学は、世界を捉えるための出発点として、世界の現れ方の最も根本的な形式から考えようとするものである。西田の最初の著作である『善の研究』では、それを「純粹経験」という概念によって基礎づけている(西田, 1965)。純粹経験とは、「意識現象の事実」と表現されることもあるもので、思慮分別を加える前の生の現象そのものを指す。西田は、真に実在と呼ぶべきものは純粹経験のみであり、我々個人の存在や、主と客の別といったことは、純粹経験を分析することによって生まれてくるものであると考える。そして、その純粹経験としての実在の現れ方は、「先ず全体が含蓄的 implicit に現れる、それよりその内容が分化発展する、而してこの分化発展が終わった時実在の全体が実現せられ完成せられる」(西田, 1965) という仕方であると述べている。この様相は、実感的な理解の「証明が始まるとともに意識が流れ始め、証明が終わるとともに流れは止まる。そのとき全体が一時にわかる」に通じるものに思われる。

純粹経験の概念は、後期の西田哲学においては、「(絶対) 矛盾的自己同一」の論理形式に基づく「行為的直観」の概念へと昇華される。行為的直観とは、時間的である行為と同時的空間的である直観が、相補的に同一のものにあるような様相を表す概念である(西田, 1966a)。実在の現れ方に沿ってこれを説明すると、実在が現れゆく過程は時間的であり、行為的であると同時に、含蓄的に全体が現れるという点で同時直観的だということである。矛盾的自己同一とは、時間的な行為と同時的空間的な直観が同一である形式、すなわち、現れること、あるいは働き(行為)が、同時に見る(直観)ことでもあり、見るのがまた働きでもあるという形式をいう(西田, 1966b)。より一般には、「多と一」、あるいは「部分と全体」の矛盾的自己同一が論じられ、行為と直観の矛盾的自己同一は、その一種である。行為は、時間的に部分が現れゆくもので、その部分たちは独立しており、単に多であるのに対し、直観は、その全体を一として見ることであるので、行為的直観は、「多と一」、「部分と全体」の矛盾的自己同一に基礎づけられる。

行為的直観の例として、数の概念について述べる。自然数には、「1番目、2番目、3番目、…」と数える際の「序数」の概念と、「3個」というように量を表す「基数」の概念があるが、3番目まで数えたときのそこまでで数えたものの個数が3個であるというように、序数と基数は同一の認識の両側面として捉えられる。数学の基礎づけの議論で行為的直観の概念を援用した数学者の末綱恕一は、自然数の認識について以下のように述べている。

数 1 が集って他の自然数が出来る。先づ 1 に 1 を加へたところの $1'$ ($1' = 1 + 1$) 即ち 2 が出来、次に 2 に 1 を加へたところの $2'$ ($2' = 2 + 1$) 即ち 3 が出来、次第にかくの如くして或る (自然) 数 x からそれに 1 を加へた数 x' ($x' = x + 1$) が出来ることになる。常に新たに 1 を加へるといふ働きが基礎になって居るのである。しかし単に 1 を加へるといふだけではまだ新たな数は形成されない。(…) 1 を加へたところの全体を同時的空間的に直観することがなければならないのである。この行為的直観によって、時間的な序数が空間的な基数となるので、基数と序数とは全く相違する概念でありながら、同一のものとして把握される。即ち両者は矛盾的自己同一をなすことが判明する。(末綱, 1952)

このように、数えるという行為が単に多であるときには、序数の側面しかなく、自然数をなしていないが、その全体が同時的空間的に直観されたとき、基数の側面を持つようになり、行為と直観の矛盾的自己同一により自然数の認識が成立する。

このような行為的直観の概念を用いると、形式的な理解とは、行為の全体が直観されるには至っていない状態と言えると考えられる。各段階の論理という小さい範囲では、その行為の全体が直観されているが、証明の全体については直観されていないということである。そして、実感的な理解を得るためには、同時的に直観する範囲を広げて、その証明の全体に至らしめればよいのだということがわかる。

ここまでの議論では、矛盾的自己同一の形式に基づく行為的直観の概念によって、形式的な理解と実感的な理解を区別し、実感的な理解とは行為的直観が得られた状態であるということを示した。しかしながら、自然言語的な議論では、これらの概念を捉えるのは難しいところがある。例えば、「矛盾的自己同一」に含まれる「矛盾」という言葉が論理的な矛盾を指すのであれば、それを前提とする概念には問題がありそうに思えてくる。そういった概念的な捉えづらさを解消するために、次節では、この概念を表す数理モデルを構築することを試みる。

2.3 実感的な理解を表す数理モデル

実感的な理解を得ることについて、行為的直観の概念に基づく数理モデルを構築する。本研究では、1. 「時間的行為 (現象) に対して、その同時的空間的な直観が得られていない、部分の働きが単に多である状態」と、2. 「全体が同時的空間的に直観され、部分の働きが全体として一体の活動となった状態」、そして、3. 前者から後者への遷移のそれぞれを次のようにモデル化した。

1. 簡単のため、0 または 1 の値を状態としてとる要素たちの集合の状態遷移のダ

- イナミクスとしてモデル化 (図 2.1(a)).
2. 要素たちがネットワークとして結合され, そのネットワークの性質として頂点 (要素) の状態が遷移するダイナミクスとしてモデル化 (図 2.1(b)).
 3. 1. の要素集合ダイナミクスから, そのダイナミクスを生み出すネットワーク構造, すなわち, ネットワークの頂点集合ダイナミクスが与えられた要素集合ダイナミクスを再現するようなネットワーク構造を生成する過程としてモデル化 (図 2.1(c)).

2. で用いるネットワークは, ブーリアンネットワーク (BN) と呼ばれるネットワークモデルであり, 論理演算により各頂点の状態 (0 または 1 の値) が遷移する. 論理演算は, 各頂点に定義された機能 (一般には任意のブール関数として定義されるが, 簡単のため, ここでは AND, OR, XOR のみとしている) に従い, その頂点へ入力する頂点たちの状態に対して行われるものである. 例えば, 図 2.2 ように, 頂点 A に対して頂点 B, C が入力しており, 頂点 A の機能が AND であるとき, 頂点 B, C の時刻 t での状態が共に 1 であれば, 頂点 A の時刻 $t+1$ での状態は 1 となり (図 2.2(a), それ以外の場合は, 頂点 A の時刻 $t+1$ での状態は 0 となる (図 2.2(b)). このように, 各頂点の機能と, ネットワークの入出力関係 (頂点と頂点とを結ぶ矢印) と初期時刻における各頂点の状態が定まると, 各頂点の状態遷移のダイナミクスが決定する (各頂点の機能とネットワークの入出力関係を定めたとき, BN 構造を定めたということにする). このダイナミクスは, 頂点たちの状態が, それら全てを繋いだネットワークの性質として現れる振る舞いなので, 「部分の働きが全体として一体の活動となった状態」と言える. このようなネットワークが形成されることを, このダイナミクスの全体を直観することだとみなすのである. 1. の要素集合ダイナミクスに対して 2. の BN 構造を生成する 3. の過程は, BN 構造を様々に繋ぎ替えながら, 論理が全体として通るような BN 構造を探索する過程として考えられる. この過程は, マルコフ連鎖モンテカルロ法などを用いてモデル化することができる (付録 A).

西田哲学の基礎づけの文脈での行為的直観の概念は, このモデルで表現されることを超えて, 直観することが見るといふ行為でもあり, それに対してまた直観がなされるという無限の発展の論理として用いられるが, ここでは, その発展の一段階だけを理解のモデルとして用いている.

このモデルの振る舞いを, 第 2.1 節で挙げた数学の理解の実感に対応させて述べると, 次のようになる. まず, 要素集合ダイナミクスが与えられるが, それは, 理解したい問題が与えられた状態に対応する. そして, 与えられた要素集合ダイナミクスに一致する頂点集合ダイナミクスを生み出す BN 構造を生成しようとしている過程は, 理解しようとして考えている状態に対応する. この過程が進行し, 与えられた要素集

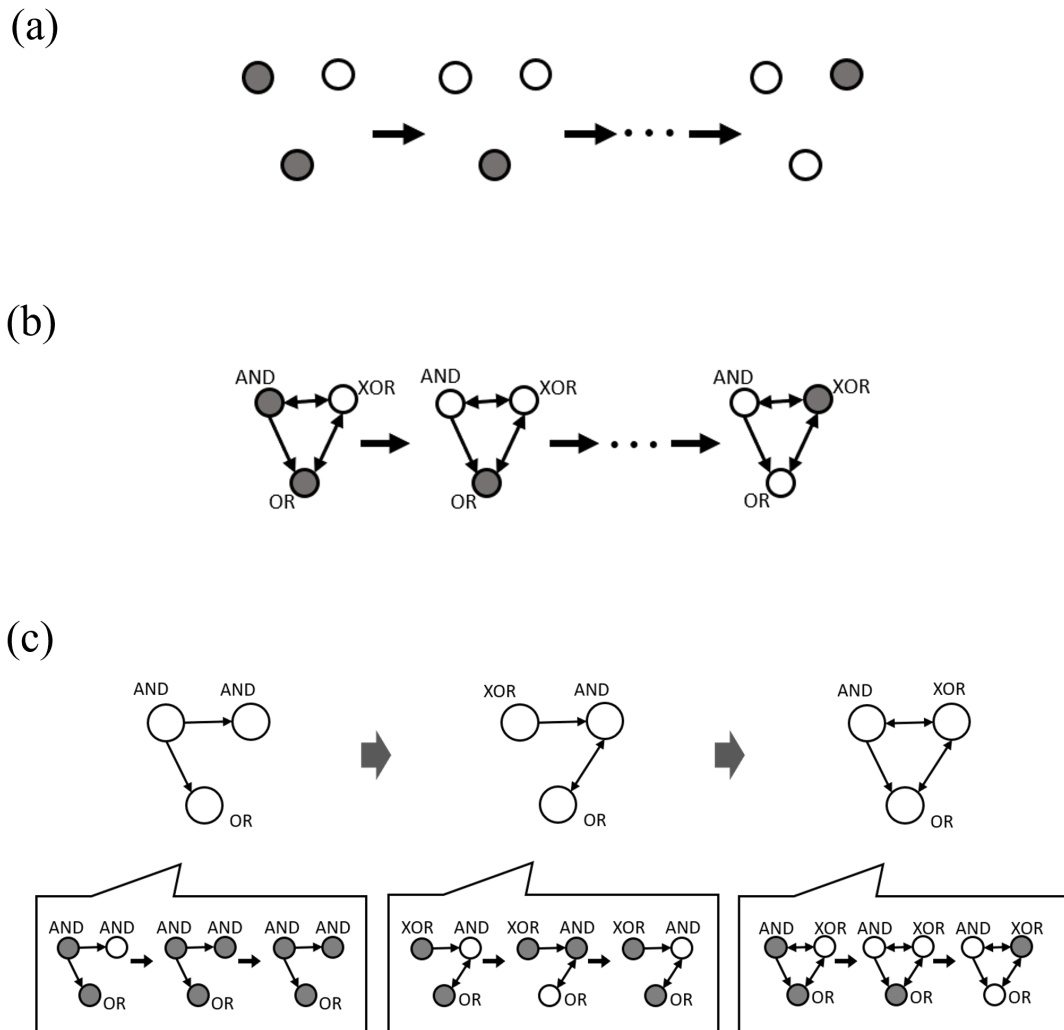


図 2.1 実感的な理解を表す数理モデル. (a) 時間的行為 (現象) を表す要素集合ダイナミクス. 状態値が 0 の要素を白色, 1 の要素を灰色で示している. (b) 全体が同時的空間的に直観され, 部分の働きが全体として一体の活動となった様相を表すブリアンネットワーク (BN) の頂点集合ダイナミクス. (c) 実感的な理解に至る過程. BN 構造を繋ぎ替えながら, 論理が全体として通るような BN 構造を探索する.

合ダイナミクスを生み出す BN 構造が生成された状態が, 実感的に理解した状態に対応する. ここで, その BN の生み出す頂点集合ダイナミクスが, 「証明が始まるとともに意識が流れ始め, 証明が終わるとともに流れは止まる」における意識の流れに対応しており, その頂点集合ダイナミクスを生み出す BN が生成された状態 (頂点集合の状態遷移ダイナミクスが起こる前) が, 「全体が含蓄的に現れ」た状態に対応すると考えられる. また, 「各段階の論理の展開はすっかりわかっても, 全体的に一向に理解したという気持ちの起らない」状態 (形式的な理解) は, 要素集合の部分的な

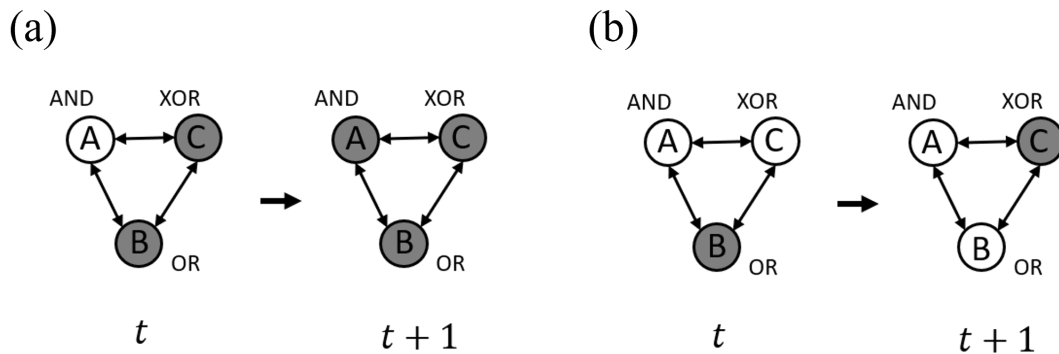


図 2.2 ブーリアンネットワーク (BN) の状態遷移 (頂点集合ダイナミクス) の例.
 (a) 時刻 t での状態が $(A, B, C) = (0, 1, 1)$ であるとき. (b) 時刻 t での状態が
 $(A, B, C) = (0, 1, 0)$ であるとき.

ダイナミクスについてはそれを生み出す BN が生成できているが、全体として一つの (連結な) BN は生成できていない状態に対応すると考えられる。以上のように、第 2.1 節で挙げた例に表れている実感に対応するものが、このモデルで表現されている。また、以上の説明は、数学の問題に対する理解のみならず、一般の現象についての理解についても当てはまるものだと考えられる。

本モデルによって、時間的行為と同時的空間的直観との矛盾的自己同一に対する一つの解釈を数理的に表現することができた。本モデルにより、論理的な矛盾のようなものが入り込まない明確な概念としての矛盾的自己同一の解釈が得られた。

2.4 結言

本章では、実感的に理解することを、その対象の全体に対して行為的直観としての認識を得ることとみなす理解の捉え方を提案した。数理モデルによる表現においては、それは、対象である現象のダイナミクスに対して、そのダイナミクスを生み出す BN 構造を構成することに対応する。

このように実感的な理解を捉えた上で、これまでの歴史における生物の形態形成の理解について分析する。まず、遺伝子やタンパク質の分子的な働きに還元する方法で理解に至ることができなかったのは、それが部分の働き (行為) だけを見る方法であり、全体の直観に至らなかったからであると言える。そして、その直観を目指すアプローチの一つが、それらの働きの全体像を捉えようとするシステム生物学である。その枠組みでは、遺伝子等の働きに関する測定データから、計算機を用いて、その相互作用の全体像をネットワークとして構成する。しかし、その全体ネットワークを計算機上で構成できても、それで直ちに理解した実感は得られない。それは、その構成が

頭の中ではなく、計算機上で行われているからである。実感的な理解を得るためには、その部分の働きが全体としての働きである様相が直観されなければならないが、計算機上で構成するというのは、記述に過ぎず、それが出来たからといって、頭の中でその全体の働きが構成されるわけではない。数理モデルの表現で言うと、頭の中で要素集合ダイナミクスが得られるようなネットワークが得られていなければならないということであるが、計算機上で構成したネットワークを見ても、その状態にはなれない。

分子的な働きから形態形成の理解に至らないもう一つの理由は、それが形を作る物理的過程までを含めた全体を見る方法ではないからである。形に至る全体を直観するためには、分子的な働きのレベルは、部分として細かすぎる。そのため、形を作る物理のために必要な細かさで部分を捉える必要がある。

一方で、物理学的な視点によるトムソンやチューリングのアプローチでは、数理的視点により、形を含めた全体を捉えることのできるものではあるが、部分の動態が抽象化されてしまっており、部分の働きを全体として直観するとは言えないものであるため、実感的な理解には至らなかった。そして、後に部分の動態まで調べられた上で彼らの方法で現象が捉えられたとき、行為的直観が得られ、実感的に理解されるようになった。

計算機を用いた形態形成の物理学的理解のアプローチにおいて、シミュレーションで現象を再現できただけでは理解の実感が得られないことも、その計算が計算機上で行われていて、頭の中での直観として得られているわけではないからだと考えられる。

以上を踏まえると、生物の形態形成を理解するためには、部分の働きに還元するだけでなく、全体を数理的に抽象的な一つとしてみなすのでもなく、部分は部分として実態を持つとともに、部分の働きが全体における働きとして直観されることが必要であると考えられる。また、全体として組織の形の形成を捉えるためには、部分の働きを、分子のような細かすぎる捉え方ではなく、細胞活動のようなある程度大きいスケールで捉えることが必要である。全体を捉えるための方法としては、普遍性を持つ数理的な視点が有用である。細胞活動と形をつなぐ物理的過程は複雑であり、計算機の補助なしでできることが限られるため、計算機を用いた方法は非常に有用である。その上で、理解に至るためには、部分の働きを計算機上でシミュレートすることで現象を再現するだけでなく、その全体を頭の中で直観できるような枠組みを作ることが必要だと考えられる。以上から、本研究では、生物の形態形成を理解するための方法論として、細胞等の動態のような部分の働きと形態形成の全体とを同時的空間的に直観する行為的直観が得られるような枠組みを作ることが提案する。第3章と第4章では、生物の形態形成の現象に対して、この方法論の実践を行い、行為的直観的な

理解の枠組みを得ることを試みる。

第3章

周囲環境拘束下での折り畳み形態形成の数理的理解

3.1 緒言

本章では、第2章で提案した方法論に基づき、シート状の上皮組織の皺構造形成による形態形成に関する数理的理解を試みた。

上皮組織は、単層または多層のシートで構成され、動物の外表面および内臓器官の内表面を覆っている。多細胞動物の外表面や内臓器官の内表面は、単層または多層のシート状の上皮組織で覆われている。器官の形態は、シート状の上皮組織の成長を通じて形成され、その過程でシートが折り畳まれることにより立体的な器官形態が作られる。例えば、脳の皺や腸の絨毛、ショウジョウバエの肢や翅の原基、あるいはカブトムシの角の原基などは、形成初期にはほぼ平坦であるシートが、成長するとともに折り畳まれ、複雑な起伏のパターンからなる皺構造を形成する (Aldaz et al., 2010; Emlen et al., 2006; Matsuda et al., 2017; Milner et al., 1984; Shyer et al., 2013; Tallinen and Biggins, 2015; Walton et al., 2016)。

こうした器官の形態は、生物学的な機能にも深く関連するため、重要である。例えば、大脳皮質の大きさと表面積は、哺乳類の知的能力の重要な決定要因と考えられており、皺構造は、頭蓋骨によって空間的に制限された中で表面積を大きくする上で効果的な形状である (Lui et al., 2011; Sun and Hevner, 2014)。腸の絨毛も、内腔の表面積を大きくすることで、栄養素の効果的な吸収に役立っている (Shyer et al., 2013; Walton et al., 2016)。また、昆虫外骨格の原基は、その皺構造を展開すると外骨格の形状が完成されるように、外骨格形状をエンコードした皺構造となっている。

こうした皺構造の形成過程では、上皮組織の細胞増殖により生じる力と、上皮組織の周囲の物理的な環境から受ける拘束が重要な役割を果たす。例えば、脳や腸の皺形成では、上皮層とは異なる弾力性を持つ基底層が存在し、その違いが起伏のパターンを引き起こす (Shyer et al., 2013; Tallinen and Biggins, 2015; Walton et al., 2016)。ショウジョウバエの成虫原基では、上皮組織の頂端側に囲芽膜と呼ばれる扁

平状の組織が接着しており、これが形態形成に影響を与える (Milner et al., 1984). そしてカブトムシの角原基では、シートの成長に伴う面外変形が、幼虫の硬いクチクラのカプセルによって拘束される (Matsuda et al., 2017). こうした上皮組織の周囲環境による物理的な拘束は、上皮の頂端側と基底側とで、その物理的な性質が異なっている.

本研究では、皺構造を決定する要因として、頂端側と基底側での周囲環境の物理的拘束の非対称性に着目し、非対称性が折り畳みパターンに与える影響を調べることを目的とした. そのために、非対称な環境との力学的な相互作用の下での上皮組織の成長を記述する力学モデルを構築し、数値シミュレーションを行うことで、非対称性の度合いと形成される折り畳みパターンの関係を調べた. さらに、その関係を行為的直観的に理解するために、上皮組織のエネルギー汎関数から、その面外変位の時間発展を記述する力学系モデルを導出し、周囲環境拘束下での組織成長と形成される形状との関係をより直接的に捉える枠組みを得ることを試みた.

3.2 周囲環境拘束下での上皮組織の成長を記述する力学モデル

本研究では、周囲環境拘束下でのシート状の上皮組織の成長を表す力学モデルを、3D バーテックスモデルによって構築した. 3D バーテックスモデルは、細胞を多面体として表現し、その集まりである組織を、多面体の頂点と辺からなるネットワークとして表現するモデルであり、細胞活動による力学的な作用を考慮した上皮形態形成現象を表現するために広く用いられている (Alt et al., 2017; Honda et al., 2004; Inoue et al., 2016, 2017, 2020; Misra et al., 2016). 上皮シートの変形のダイナミクスは、シートを構成する個々の多面体ユニットの頂点位置の運動として記述される. i 番目の頂点の動きは、次式に従う.

$$\eta \left(\frac{d\mathbf{r}_i}{dt} - \mathbf{v}_i^{\text{loc}} \right) = -\nabla_i U - \eta \mathbf{V} \quad (3.1)$$

ここで、 \mathbf{r}_i はその位置ベクトル、 $\mathbf{v}_i^{\text{loc}}$ はその現在位置と隣接頂点の位置から決定される局所速度ベクトル、 η は摩擦係数、 U はエネルギー関数、 \mathbf{V} はシステムの重心の速度を表す. 先行研究 (Inoue et al., 2016, 2017, 2020; Okuda et al., 2015) に基づき、式 (3.1) の局所速度ベクトル $\mathbf{v}_i^{\text{loc}}$ は、周囲の頂点の平均速度ベクトルとして次のように定義することができる.

$$\mathbf{v}_i^{\text{loc}} = \frac{1}{1 + \sum_j^{\text{vertex}} \chi_{V_i}(j)} \left(\frac{d\mathbf{r}_i}{dt} + \sum_j^{\text{vertex}} \frac{d\mathbf{r}_j}{dt} \chi_{V_i}(j) \right) \quad (3.2)$$

ここで、 $\chi_{V_i}(j)$ は、 i 番目の頂点に辺で接続された頂点の集合 V_i の特性関数である。頂点 i に接続されている頂点の数は $\sum_j^{\text{vertex}} \chi_{V_i}(j)$ と表される。本研究では、単層の組織を仮定し、頂点を取り囲む細胞は 3 つとなるため、頂点 i に対するこの総和は常に 4 となる。この局所速度ベクトルはガリレイ不変性を満たすために導入された (Okuda et al., 2015)。この頂点運動にはノイズ項は含まれないが、後述するように、細胞の成長にはランダム性があり、これはエネルギー関数を通して運動方程式に反映される。形態形成の間、組織の変形は細胞の変位よりも長い時間スケールで起こるため、式 (3.1) は細胞ダイナミクスの慣性の影響を無視し、粘性の影響を主に考慮する。

式 (3.1) で定義される頂点の挙動は、エネルギー関数に依存する。本研究では、個々の細胞が体積弾性エネルギー U^{VE} 、表面弾性エネルギー U^{SE} 、高さ弾性エネルギー U^{HE} 、および周囲環境拘束エネルギー U^{EN} からなるエネルギーを持つと仮定する。周囲環境拘束の影響を考慮するため、組織変形のモデルには、上皮シートを挟む平行な 2 つの弾性壁が含まれ、1 つは頂端面から l_a の距離にあり、もう 1 つは基底面から l_b の距離にある (図 3.1)。全エネルギー関数 U は以下のように定義される。

$$U = U^{\text{VE}} + U^{\text{SE}} + U^{\text{HE}} + U^{\text{EN}} \quad (3.3)$$

各エネルギー関数の定義は以下の通りである。

$$U^{\text{VE}} = \sum_i^{\text{cell}} \frac{1}{2} k_V \left(\frac{V_i^c}{V_i^{\text{c,eq}}} - 1 \right)^2 \quad (3.4)$$

$$U^{\text{SE}} = \sum_i^{\text{cell}} \frac{1}{2} k_S \left(\frac{S_i^c}{S_i^{\text{c,eq}}} - 1 \right)^2 \quad (3.5)$$

$$U^{\text{HE}} = \sum_i^{\text{cell}} \frac{1}{2} k_H \left(\frac{H_i^c}{H_i^{\text{c,eq}}} - 1 \right)^2 \quad (3.6)$$

$$U^{\text{EN}} = \sum_i^{\text{cell}} \frac{1}{2} k_{\text{EN}_i}^{\text{api}} (l_i^{\text{api}} - l_a)^2 + \sum_i^{\text{cell}} \frac{1}{2} k_{\text{EN}_i}^{\text{bsl}} (l_i^{\text{bsl}} - l_b)^2 \quad (3.7)$$

ここで、 \sum_i^{cell} は全細胞にわたる総和を表し、 l_i^{api} と l_i^{bsl} はそれぞれ i 番目の細胞の重心の頂端面と基底面からの面外変位を表す。さらに、 $k_{\text{EN}_i}^{\text{api}}$ と $k_{\text{EN}_i}^{\text{bsl}}$ は、それぞれ頂端側と基底側の壁の弾性係数を示す。これらは以下のように定義される。

$$k_{\text{EN}_i}^{\text{api}} = \begin{cases} k_{\text{EN}} S_i^{\text{api}} & (l_i^{\text{api}} > l_a) \\ 0 & (l_i^{\text{api}} \leq l_a) \end{cases}, \quad k_{\text{EN}_i}^{\text{bsl}} = \begin{cases} k_{\text{EN}} S_i^{\text{bsl}} & (l_i^{\text{bsl}} > l_b) \\ 0 & (l_i^{\text{bsl}} \leq l_b) \end{cases} \quad (3.8)$$

ここで、 k_{EN} は壁の弾性係数、 S_i^{api} と S_i^{bsl} はそれぞれ細胞 i の頂端面と基底面の面積を表す。本研究では、組織の成長は細胞増殖モデルで表される。細胞分裂は多面体

の分割で表現され、細胞成長は $V^{c,eq}$ の変化とそれに対応する $S^{c,eq}$ の変化で表現される ($H^{c,eq}$ は定数として設定される). 各細胞は、頂端基底軸に垂直な細胞断面形状の長軸に沿って分裂すると仮定する. また、各細胞は柱状の形状をとり、常に頂端面と基底面を持つように拘束される. 細胞周期は、平均周期 τ^{cycle} と標準偏差 σ^{cycle} で表される. 細胞周期内の G1 期, S 期, G2 期, M 期の期間の割合を、それぞれ Ψ^I , Ψ^{II} , Ψ^{III} , Ψ^{IV} とする. このモデルでは、細胞の除去は考慮されていない. 表 3.1 に、本章で用いたすべてのモデル定数を示す.

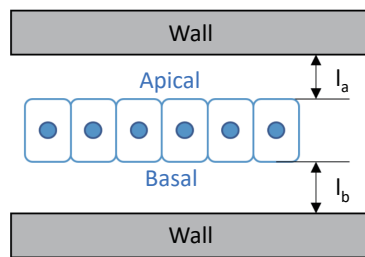


図 3.1 上皮組織とその周囲に存在する弾性壁の概念図. 組織に対して弾性壁は、頂端側と基底側でそれぞれ l_a, l_b だけ離れた位置に存在し、組織が成長して座屈を生じると、弾性壁と接触して反力を受ける.

細胞増殖により引き起こされる折り畳み構造に注目し、初期状態として平坦で均一な上皮単層シートを用いた. 初期状態では、組織は正六角形の格子に並んだ 40×40 の六角柱状の細胞からなる. モデル定数は、初期状態が細胞増殖をしていないときの定常状態となるように設定されている. 折りたたみ構造を解析するために、組織の端に周期境界条件を設定し、細胞増殖シミュレーションを行った.

3.3 力学モデルによる上皮折り畳みシミュレーション結果

3.3.1 周囲環境拘束の強さと折り畳み構造の関係

本節では、面外変形拘束の強さと折り畳み構造の関係を調べるため、上皮シートの両側で同じ強さの拘束の下で、拘束の強さを様々に変えて上皮折り畳み形態形成シミュレーションを行った. 具体的には、 $l_a = l_b = 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1.0, 1.5$ のそれぞれの条件でシミュレーションを行った.

上皮シートの初期形状とシミュレーション結果を図 3.2 に示す. 図 3.2(a) に示すように、初期形状は平面である. 周期境界条件下で細胞が増殖すると、組織の座屈が

表 3.1 シミュレーションで用いたパラメータ.

Symbol	Value	Description
Physical parameters for cell mechanical properties		
η	0.25	Friction coefficient of verteces
k_V	20.0	Constant of cell volume elasticity
k_S	0.256	Constant of cell surface elasticity
k_H	0.1	Constant of cell height elasticity
k_{CL}	40.0	Constant of surface collision
k_{EN}	0.01	Characteraristic constant of constraint of elastic walls elasticity
V_0^c	1.0	Characteraristic cell volume
γ^{SE}	1.0	Ratio of equilibrium cell surface area
H_0^c	1.0	Characteraristic cell height
σ	1.0	Threshold length of surface collision
τ_{avg}^{cycle}	1000	Statistical average of cell cycle
τ_{sd}^{cycle}	10	Standard deviation of cell cycle
Ψ^I	0.6	Time ratio of phase I
Ψ^{II}	0.2	Time ratio of phase II
Ψ^{III}	0.1	Time ratio of phase III
Ψ^{IV}	0.1	Time ratio of phase IV
Numerical parameters for computational simulations		
Δt	0.0002	Time step size for numerical integration of Eq.(3.1)
Δt_r	1.0	Time interval of network reconnection
l_{th}	0.01	Threshold length of network reconnection

起こる．これにより，面外変形した上皮組織が壁に衝突し，反発力を受ける．その結果，図 3.2(b) のように皺状の折り畳み構造が形成される．図 3.2(b) の順序は，弾性壁と上皮シートの近さの順序 (0.2 から 1.5 へ向かう順序) に対応している．この結果から，弾性壁が近いほど，折り畳み構造の皺の間隔は小さくなることが確認された．

3.3.2 周囲環境拘束の非対称性と折り畳み構造の関係

前節で示したシミュレーション結果は，シートの頂端側と基底側に同じ程度の環境拘束を適用した場合 (すなわち， $l_a = l_b$) を表している．本研究では，周囲環境による面外変形拘束の非対称性の程度を変えることによって，非対称性が折り畳みパター

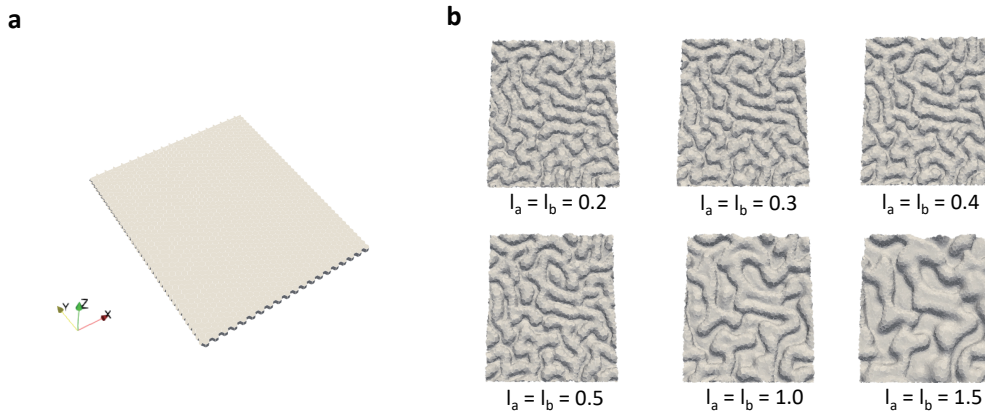


図 3.2 周囲環境拘束の下での上皮折り畳みシミュレーション結果. (a) 初期形状. (b) $l_a = l_b = 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1.0, 1.5$ の下でのシミュレーション結果の時刻 $t = 0.5\tau_{\text{avg}}^{\text{cycle}}$ におけるスナップショット. 組織と弾性壁の間の距離が近くなるほど, 折り畳みの皺の間隔が小さくなっている.

ンに与える影響を評価する. すなわち, 上皮シートからの弾性壁の総距離 $l_{\text{sum}} (= l_a + l_b)$ と, xy 平面に対する非対称性の程度 $\Lambda (= l_b/l_{\text{sum}})$ を変化させてシミュレーションを行い, その結果を比較する. 具体的には, l_{sum} の値として, 0.6, 1.0, 1.4, 2.0, 3.0 の 5 通りを設定し, そのそれぞれに対して, 非対称性パラメータ Λ を 0 から 1 までの値で設定した.

シミュレーションにより得られた結果の例として, $l_{\text{sum}} = 1.0$ の場合の頂端面の形態を図 3.3(a) に示す. この結果は, Λ が増加するにつれて, より稜線の長い皺が生じることを示している. 同様に, $l_{\text{sum}} = 1.0$ の場合の基底面の形態を図 3.3(b) に示す. $\Lambda = p$ (p は 0 から 1 の間の値を表す) のときの頂端側と, $\Lambda = 1 - p$ のときの基底側とで, 折り畳みパターンは類似している.

3.3.3 周囲環境拘束と皺の間隔の関係の定量評価

前節まででは, 弾性壁の存在が, 成長する組織の折り畳みを引き起こすこと, そしてその折り畳みパターンが, 壁と頂端面および基底面との間の距離に依存することを示した. 本節では, 折り畳みの皺の間隔の指標を導入し, この関係の詳細な定量的解析を行う.

先行研究では, 皺構造を定量的に解析するために, 皺構造の離散フーリエ変換のパワースペクトルが用いられた (Inoue et al., 2020). 皺構造のパワースペクトル $I(u_x, u_y)$ は以下のように導かれる. まず, 折り畳み形成のシミュレーション結果か

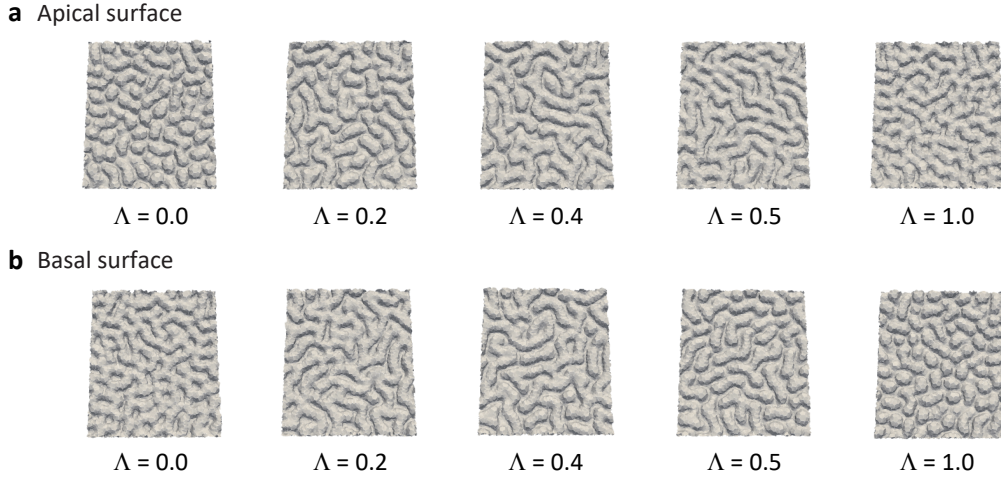


図 3.3 非対称性パラメータ $\Lambda = 0.0, 0.2, 0.4, 0.5, 1.0$ の下での上皮折り畳みシミュレーション結果の時刻 $t = 0.5\tau_{\text{avg}}^{\text{cycle}}$ におけるスナップショット. (a) 頂端面. 非対称性パラメータ Λ が小さくなる (基底面が弾性壁に近くなる) と, 皺の稜線の長さが短くなり, Λ が大きくなると, 稜線が長くなる. (b) 基底面. Λ と稜線の長さの関係は, 頂端面におけるそれと逆で, Λ が大きくなると稜線が短くなる.

ら, 頂端面上の細胞の頂点位置を抽出する. そして, 計算領域を $N_x \times N_y$ 個の等間隔な格子に分割する. 本研究では, $N_x = N_y = 35$ とした. 各格子に含まれる頂点の z 座標の平均値を求め, それをその格子における面外変位と定義した. 各格子の中心の x, y 座標 (x, y) と面外変位 z を紐づけることにより, 離散的な 2 次変位場 $z(x, y)$ が得られる. 変位場 $z(x, y)$ の離散フーリエ変換とそのパワースペクトル I は以下のように表すことができる.

$$F(\tilde{u}_x, \tilde{u}_y) = \sum_{x=0}^{N_x-1} \sum_{y=0}^{N_y-1} z(x, y) e^{-2\pi i \left(\frac{\tilde{u}_x x}{N_x} + \frac{\tilde{u}_y y}{N_y} \right)}, \quad (3.9)$$

$$I(\tilde{u}_x, \tilde{u}_y) = |F(\tilde{u}_x, \tilde{u}_y)|^2, \quad (3.10)$$

ここで, \tilde{u}_x と \tilde{u}_y はそれぞれ系の x, y 方向の長さ X, Y あたりの波数を表す. 波数 \tilde{u}_x と \tilde{u}_y を, 系の代表長さ $L = \sqrt{X^2 + Y^2}$ あたりの値として規格化し, 以下のように u_x と u_y を定義する.

$$u_x = \frac{L}{X} \tilde{u}_x \quad (3.11)$$

$$u_y = \frac{L}{Y} \tilde{u}_y \quad (3.12)$$

本研究では、折り畳み構造の皺の間隔を評価するために、パワースペクトル $I(x, y)$ から、以下のように皺の平均波数 u^{avg} を求め、これを皺の波数の代表値とした。

$$u^{\text{avg}} = \frac{\sum_{x=0}^{\frac{N_x}{2}} \sum_{y=0}^{\frac{N_y}{2}} \left(\sqrt{u_x^2 + u_y^2} I(x, y) \right)}{\sum_{x=0}^{\frac{N_x}{2}} \sum_{y=0}^{\frac{N_y}{2}} I(x, y)}. \quad (3.13)$$

第3.3.1節および第3.3.2節の各シミュレーション結果に対して、頂端面の平均波数を算出した結果を図3.4(a)に示す。グラフの各点は一つのシミュレーション結果に対応している。これらの結果は、弾性壁から上皮シートまでの距離が小さいほど、皺の間隔が小さくなるという知見を支持するものであった。基底側の波数も頂端側の波数と同様に求め、その結果を図3.4(b)に示す。頂端側と基底側の平均波数は、わずかな違いはあるものの、概ね同程度であった。

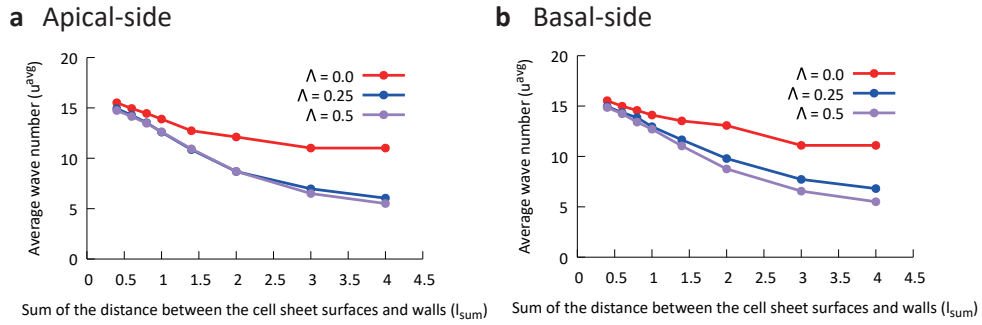


図3.4 平均波数 u^{avg} と上皮シート-壁間の距離の和 l_{sum} との関係。右上の凡例は非対称性の程度 Λ を示す。(a) 頂端側の結果。(b) 基底側の結果。両者に共通して、上皮シート-壁間の距離の和が小さいほど、皺の平均波数は小さくなっている。

3.3.4 周囲環境拘束と折り畳みパターンの関係の定量評価

本節では、皺の稜線の長さの指標について説明し、非対称性の程度 Λ との関係についての詳細な定量分析を行う。皺の稜線の長さを直接測定するのは技術的に困難であったため、ここでは、形成された皺の数を、皺の稜線の長さの総和に反比例する代用パラメータとして選んだ。皺の数は、以下のように求めた。まず、第3.3.3節で行ったように、組織の頂端面の形状を、 $N_x \times N_y$ 個の格子上の2次元変位場 $z(x, y)$ として表現する。次に、変位場 $z(x, y)$ に対し、閾値 $\frac{\max(z(x, y)) + \min(z(x, y))}{2}$ よりも大きい格子を白、小さい格子を黒で表示した二値化画像を作成する。そして、画像処理

ライブラリ openCV を用いて、白の部分の輪郭と黒の部分の輪郭を検出し、周期境界を考慮した上で、その輪郭の個数を数える。

第 3.3.2 節で行ったシミュレーション結果に対する二値化画像を図 3.5(a) に示し、それらにおける皺の輪郭の個数を図 3.5(b) に示す。この結果から、 $\Lambda = 0.5$ あたりで皺の数が最小となることが示唆された。これは、第 3.3.2 節で述べた、非対称性パラメータ Λ が大きいほど皺の稜線の長さが長くなるという結果と対応している。

3.4 上皮組織のエネルギー汎関数に基づく力学系モデル

3D バーテックスシミュレーションで得られた非対称性パラメータ Λ に依存するパターン形成を、力学系の観点から議論するために、上皮シートのエネルギー汎関数 U を以下のように定義した。

$$U = \iint \left[\frac{1}{2} D (\Delta w)^2 - \frac{N}{2} (\nabla w)^2 + \frac{1}{2} k_0 (R(w - l_a))^2 + \frac{1}{2} k_0 (R(-w - l_b))^2 \right] dx dy,$$

$$R(x) = \begin{cases} x & (x \geq 0) \\ 0 & (x < 0) \end{cases} \quad (3.14)$$

ここで、 D は上皮シートの曲げ剛性、 k_0 は弾性壁の弾性係数である。 N は x, y 方向からの圧縮力であり、3D バーテックスシミュレーションにおける周期境界条件下での細胞増殖による圧縮力に対応する。弾性壁のエネルギーは、変位 w が $w < -l_b$ または $w > l_a$ のときのみ値を持つので、ランプ関数 $R(x)$ を用いて表現している。

w に関して U の変分をとると、以下を得る。

$$-\frac{\delta U}{\delta w} = \iint [-D \Delta^2 w - N \Delta w - k_0 (R(w - l_a) - R(-w - l_b))] dx dy. \quad (3.15)$$

したがって、変位場 w のエネルギーを最小化する過減衰緩和ダイナミクスは以下のようになる。

$$\gamma \frac{\partial w}{\partial t} = -D \Delta^2 w - N \Delta w - k_0 (R(w - l_a) - R(-w - l_b)). \quad (3.16)$$

ここで、 $\tilde{w} = \frac{w}{\mu}$, $\tilde{t} = \frac{t}{\tau}$, $\tilde{x} = \frac{x}{\lambda}$, $\tilde{y} = \frac{y}{\lambda}$, $\lambda = \sqrt{\frac{D}{N}}$, $\tau = \frac{\gamma D}{N^2}$, $\mu = l_{\text{sum}} = l_a + l_b$ において、 $l_a = l_{\text{sum}}(1 - \Lambda)$, $l_b = l_{\text{sum}}\Lambda$ であることに注意すると、以下の無次元化された変位場 $\tilde{w}(t, x, y)$ のダイナミクスが得られる。

$$\frac{\partial \tilde{w}}{\partial \tilde{t}} = -\tilde{\Delta}^2 \tilde{w} - \tilde{\Delta} \tilde{w} - \frac{k_0 D}{N^2} (R(\tilde{w} - (1 - \Lambda)) - R(-\tilde{w} - \Lambda)). \quad (3.17)$$

ここで、無次元パラメータ $\alpha = \frac{k_0 D}{N^2}$ において整理すると、以下のような、非対称な周囲環境拘束の下での上皮組織の変形のダイナミクスを表す無次元化された力学系モ

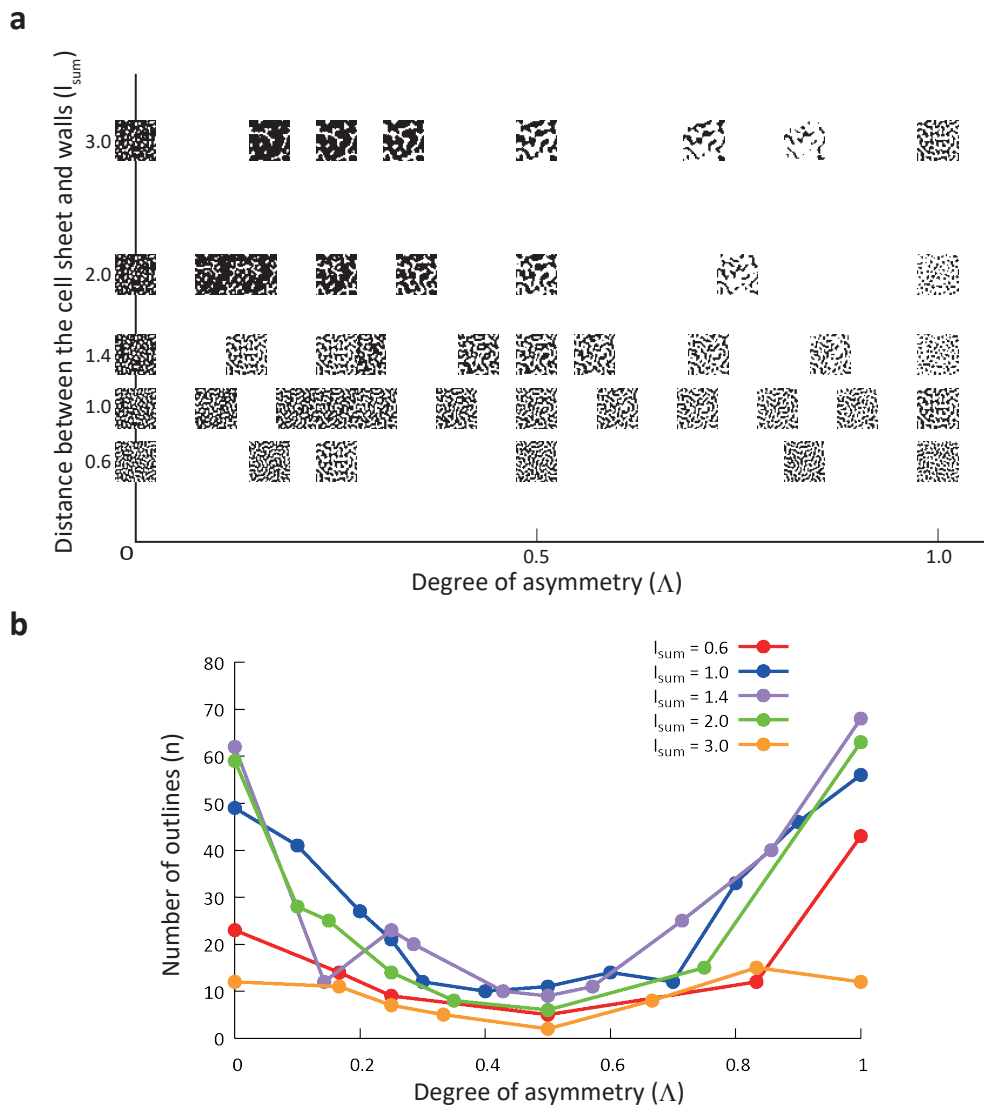


図 3.5 上皮折り畳みシミュレーション結果の白黒二値化画像とその輪郭の個数。(a) 環境拘束の非対称性と折り畳みパターンとの関係。横軸は非対称性の程度 Λ であり、縦軸は上皮シート-壁間の距離の和 l_{sum} である。(b) 非対称性の程度 Λ と二値化画像の輪郭の個数の関係。輪郭の個数 n は、 Λ が 0.5 のときに最も小さく、 Λ が 0.5 から離れるにつれて増加した。

デル

$$\begin{aligned} \frac{\partial \tilde{w}}{\partial \tilde{t}} &= -\tilde{\Delta}^2 \tilde{w} - \tilde{\Delta} \tilde{w} - N(\tilde{w}), \\ N(\tilde{w}) &= \alpha(R(\tilde{w} - (1 - \Lambda)) - R(-\tilde{w} - \Lambda)) \end{aligned} \quad (3.18)$$

が導かれる。

3.5 力学系モデルによる上皮折り畳みシミュレーション結果

式 (3.18) を, $\Delta t = 1.0 \times 10^{-3}$, $\Delta x = \Delta y = 0.6$, $N_x = N_y = 128$, $\alpha = 1,000$ の周期境界条件下で, 2 次のルンゲ・クッタ法を用いて数値積分した. 初期状態は, 図 3.6(a) に示すように, ランダムに小さな変位を設定した. 非対称度 Λ を 0.0 から 1.0 まで変化させたときの $t = 2,000,000$ における変位場 \tilde{w} を図 3.6(b) に示す. この結果から, 3D バーテックスシミュレーションで観察されたのと同様に, Λ の増加とともに斑点状パターンから迷路状パターンを経由して網目パターンへ遷移することが確認された. さらに, このパターン遷移を定量的に評価するために, 3次元頂点シミュレーションと同様に, 変位場を二値化し (図 3.6(c)), 輪郭の個数を数えた. その結果を図 3.6(d) に示す. これが示すように, 輪郭の個数は $\Lambda = 0.0$ のときに多く, $\Lambda = 0.5$ に近づくとつれて減少し, さらに Λ が大きくなるにつれて増加している. この傾向は, 3D バーテックスシミュレーションの結果と同様である.

3.6 考察

本研究では, 3D バーテックスモデルを用いて上皮の折り畳みパターンと周囲環境拘束の非対称性の関係を検討し, 3D バーテックスシミュレーションで得られた非対称性パラメータ Λ に依存するパターン形成を議論するために, エネルギー汎関数から力学系モデルを導出し, これが 3D バーテックスモデルの結果を再現できることを確認した.

エネルギー汎関数に基づく力学系モデル (式 (3.18)) は, 秩序変数 u の Swift-Hohenberg(SH) 方程式の構造を持つ (Swift and Hohenberg, 1977).

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -a\Delta^2 u - b\Delta u - ru + N(u) \quad (3.19)$$

先行研究によると, 弾性基板上にしわが寄った薄い弾性膜のダイナミクスは, $N(u) = -cu^3$ を用いた SH 方程式で近似される (Stoop et al., 2015). この式は, r に依存して六角形パターン (斑点パターンと網目パターン) と迷路パターンのパターン選択を

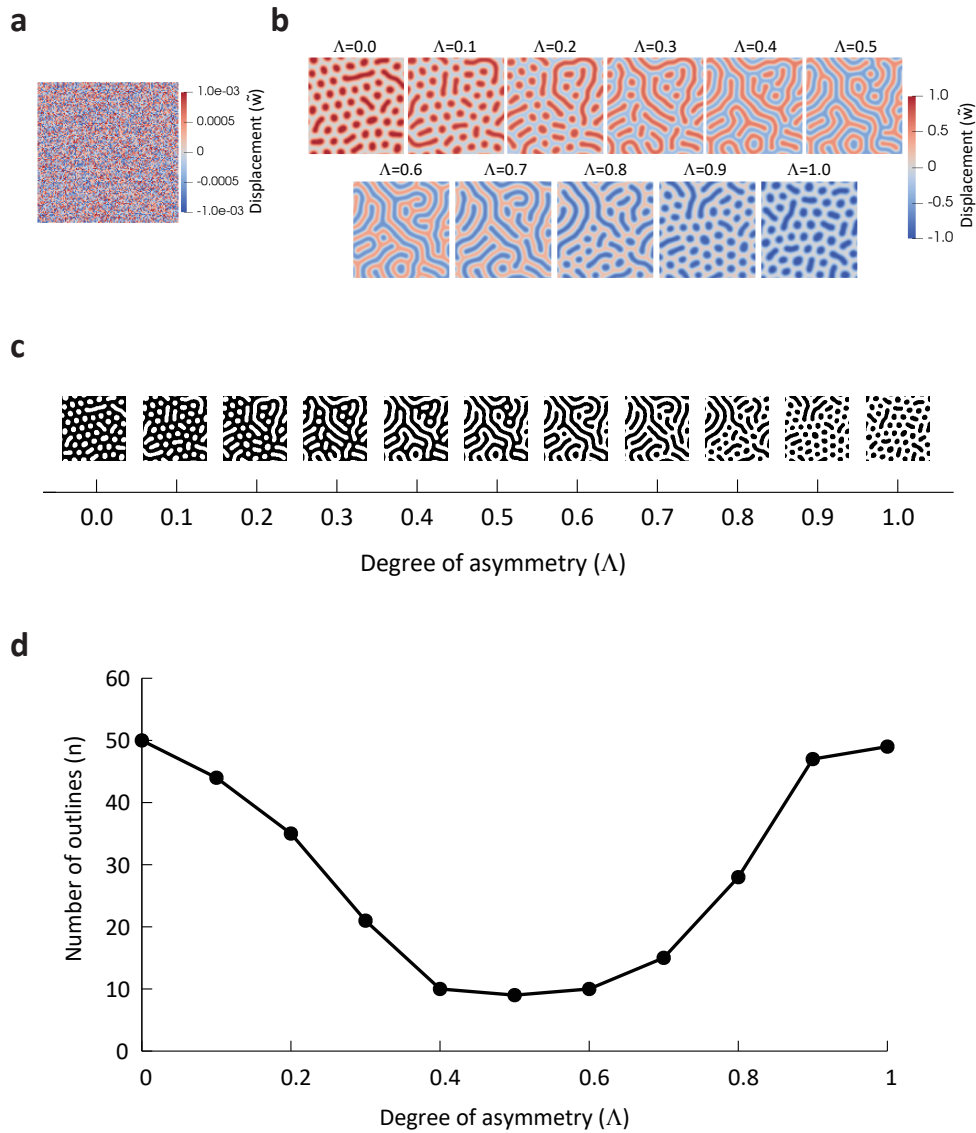


図 3.6 エネルギー汎関数から導かれた力学系モデルのシミュレーション結果. (a) 変位場 \tilde{w} の初期状態. (b) 時刻 $t = 2,000,000$ における $\Lambda = 0.0$ から 1.0 の条件での変位場 \tilde{w} のスナップショット. (c) シミュレーション結果の白黒二値化画像. (d) 非対称性の程度 Λ と二値化画像の輪郭の個数の関係.

示すことが解析的に知られている．式 (3.18) の $N(\tilde{w})$ は基質のエネルギーに関連している．式 (3.18) の右辺の第 1 項と第 2 項に着目し，

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -\Delta^2 u - \Delta u \quad (3.20)$$

に $\delta u = \sum_k c_k e^{\lambda_k t + ikx +iky}$ を代入することで，自明解 $u = 0$ の安定性を調べると， $\lambda_k = -k^4 + k^2$ が得られる．我々の力学系モデルでは，式 (3.18) のオフセットされたランプ関数を含む項が w の振幅を抑制する役割を果たすと考えられる．本モデルではオフセットされたランプ関数を含む非線形性の項が強いため，パターン選択の解析的解法は今後の課題である．ただし，SH 方程式はパターン形成の分野でよく研究されており，簡単なものについては，パターン選択が解析的に解かれているため，原理的には，本モデルについても解析的に解くことができると考えられる (Golovin and Nepomnyashchy, 2006)．

本研究では，非対称性の程度をパターン選択のパラメータとした．数学的な観点からは，SH 方程式で説明できるパターン形成の現象は他にもあり，パターン選択のパラメータは必ずしも非対称性に対応するとは限らない．例えば，球状の弾性二層材料 (Stoop et al., 2015) の系では，パターン選択のパラメータは有効半径 R/h であり，これは基質層の厚さ R と薄膜層の厚さ h の比である．

本研究により得られた，周囲環境拘束の非対称性が上皮折り畳みパターンの決定要因となり得るという知見は，生物種や周囲環境の構成要素によらない普遍的なものであり，様々な生物の形態形成を説明する共通の原理であることが期待される．実際の現象に適用する際に，その系の性質をモデルのパラメータに入力することで，個々の現象の実態を反映した解析を行うことができ，実験との比較による検証もできると考えられる．

3.7 結言

本章では，シート状の上皮組織の皺構造形成において，上皮組織の周囲環境による物理的拘束の非対称性が果たす役割を調べた．3D バーテックスモデルに基づく力学シミュレーションによって，非対称性の度合いに応じて斑点状，迷路状，網目状の折り畳みパターンが形成されることが示唆された．さらに，なぜこれらのパターンが形成されるのかへの直接的な理解につながる力学系モデルを，上皮組織のエネルギー汎関数から導出した．そして，この力学系モデルで，3D バーテックスモデルに基づく力学シミュレーションと同様のパターン選択がなされることを，シミュレーションにより確認した．この力学系モデルにおけるパターン選択の解析的な導出は，モデルの非線形性の強さから今後の課題となるが，同様の枠組みのより単純なモデルでは，解

析的にパターン選択を導けることが知られている。したがって、本モデルは、原理的には、周囲環境拘束の下での組織成長によるパターン形成に対する非対称性と形成される皺構造との関係を、時間発展の計算を通じてではなく、直接的に解析し得るものである。この直接性は、部分の働きと全体としての皺構造との同時的な直観を可能にするものであり、したがって、本枠組みは、行為的直観的把握を可能にする枠組みであるとみなされる。

第4章

偏差成長による生物の曲面形態形成の数理的理解

4.1 緒言

本章では、第2章で提案した方法論に基づき、シートの立体化による形態形成に関する数理的理解を試みた。

肺の分岐構造や、昆虫の角のような立体的な構造は、形成の初期段階では平坦に近い単純な形状のシート状組織が、細胞増殖により成長する過程で立体化することで形成される。これらの立体化が起こる際には、細胞増殖が局所的に活発に起こることが知られている (Adachi et al., 2020a; Clément et al., 2012)。このような成長率の空間分布が非一様な成長様式を、偏差成長と呼ぶ。細胞増殖が局所的に集中することで突起形状が形成されるなど、偏差成長がシートの立体化に寄与することは、定性的には知られているが、その力学的寄与への定量的な理解は未だ不十分である。

本研究では、偏差成長と形成される形態との関係を理解することを目的とする。そのために、まず、偏差成長を偏った面積拡大率分布による成長とみなし、その成長を表す力学モデルを構築した。そして、いくつかの面積拡大率分布に基づく成長の力学シミュレーションを行うことで、偏差成長と形態との関係を検討した。さらに、偏差成長と形態との関係を行為的直観的に理解するために、形態に対応する面積拡大率分布を幾何学的に直接導く方法を開発した。

4.2 面積拡大率分布に基づく成長を記述する力学モデル

細胞スケールに対して非常に面積が大きく厚みが小さい組織を想定し、組織形状を三角形メッシュで表現した。バーテックスモデルとは異なり、三角形は細胞の表現に関わるものではなく、連続なシートを離散化するための便宜上のものである。組織の力学的性質は、次のエネルギー関数により表現した。

$$E = E^{\text{Area}} + E^{\text{IA}} + E^{\text{DA}} \quad (4.1)$$

$$E^{\text{Area}} = \sum_t^{N_T} \frac{1}{2} k_{\text{Area}} \frac{(A_t - A_t^{\text{tgt}})^2}{A_t^{\text{tgt}} \cdot A_{\text{total}}^{\text{tgt}}}, \quad A_t^{\text{tgt}} = R_t A_t^{\text{init}}, \quad A_{\text{total}}^{\text{tgt}} = \sum_t^{N_T} A_t^{\text{tgt}}, \quad (4.2)$$

$$E^{\text{IA}} = \sum_t^{N_T} \frac{1}{2} k_{\text{IA}} \sum_j^3 \left(\frac{\theta_{t,j}^{\text{IA}}}{\theta_{t,j}^{\text{LA,tgt}}} - 1 \right)^2 \cdot \frac{\frac{1}{2} (L_{t,j,1}^{\text{tgt}} + L_{t,j,2}^{\text{tgt}})}{P_{\text{total}}^{\text{tgt}}}, \quad P_{\text{total}}^{\text{tgt}} = \sum_t^{N_T} P_t^{\text{tgt}}, \quad (4.3)$$

$$E^{\text{DA}} = \sum_e^{N_E} k_{\text{DA}} \frac{3(L_e^{\text{tgt}})^2}{A_{e_1}^{\text{tgt}} + A_{e_2}^{\text{tgt}}} \left(2 \tan \frac{\theta_e^{\text{DA}}}{2} - 2 \tan \frac{\theta_e^{\text{DA,tgt}}}{2} \right)^2, \quad L_e^{\text{tgt}} = \sqrt{\frac{R_{e_1} + R_{e_2}}{2}} L_e^{\text{init}} \quad (4.4)$$

ここで、 E^{Area} , E^{IA} , E^{DA} はそれぞれ、三角形 t の面積 A_t , 内角 $\theta_{t,j}^{\text{IA}}$ ($j = 1, 2, 3$), 辺 e を共有する三角形 e_1 と e_2 の二面角 θ_e^{DA} を目標値 A_t^{tgt} , $\theta_{t,j}^{\text{IA,tgt}}$, $\theta_e^{\text{DA,tgt}}$ に近づけるエネルギーである (Grinspun et al., 2003; Tamstorf and Grinspun, 2013). 面積拡大率は変数 R_t で表され、三角形 t の目標面積は R_t に初期面積 A_t^{init} をかけたものとして定義される. E^{IA} の定義における $L_{t,j,k}^{\text{tgt}}$ は三角形 i の頂点 j を共有する辺 k の目標辺長, P_t^{tgt} は三角形の目標周長 (目標辺長の合計), E^{DA} の定義における $\theta_e^{\text{DA,tgt}}$ は辺 e を共有する三角形間の目標二面角, L_e^{init} は辺 e の初期辺長, N_E はメッシュの内部辺の数である.

組織の変形は、以下のようなマルコフ連鎖モンテカルロ法に基づく手続きによるエネルギーが最小化として表現した.

1. 頂点 i をランダムに選択し、その位置をランダムな方向に小さな距離 Δr だけ仮想的に移動させる.
2. 移動前後のエネルギー E と E' を計算し、差 $\Delta E = E' - E$ を計算する
3. ΔE の値に応じて以下の確率で頂点の移動を受け入れる.

$$P = \min(1, \exp(-\beta \Delta E)), \quad (4.5)$$

ここで β は確率性の強さを表す逆温度と呼ばれるパラメータである.

4. 上記 1, 2, 3 の手順を、 β の値を増やしながら繰り返す.

この手続きを全ての頂点について (ランダムな順番で) 行うことを 1 ステップと定義する. 本研究では、最初に $\beta = \beta_1$ で n_1 ステップ計算した後、それよりも大きな $\beta = \beta_2$ で n_2 ステップ計算することで、エネルギー E の最小化を行った. 乱数を用いるのは、局所的なエネルギー極小状態に捕捉されることを避け、与えられた面積拡大率を実現するように変形させるためである. しかし、乱数を用いるだけでは局所的なエネルギー極小状態から抜け出せないことがあるため、必要に応じて、以下のよう

な内腔体積を増加させるエネルギーを導入する。

$$E^{\text{Vol}} = \frac{1}{2} k_{\text{Vol}} \left(\frac{V}{V_{\text{tgt}}} - 1 \right)^2 \quad (4.6)$$

E^{Vol} は最初の n_1 ステップのみで使用し、最終的には $E = E^{\text{Area}} + E^{\text{IA}} + E^{\text{DA}}$ だけが最小化される。

4.3 面積拡大率分布に基づく成長の力学シミュレーション結果と考察

本節では、与えられた面積拡大率分布に基づく成長の力学シミュレーションの結果を示す。初期形状は、図 4.1(a) に示す球冠形状とし、自由境界条件の下でシミュレーションを行った。この初期形状の上に、図 4.1(b) に示すような 3 種類の面積拡大率分布を設定し、そのそれぞれに従う成長の力学シミュレーションを行った。シミュレーションに用いたパラメータは表 4.1 に示す。内腔体積のエネルギー E^{Vol} は、図 4.1(b-1) についてのみ使用した。シミュレーションのステップ数は、図 4.1(b-1) については $n_1 = 3 \times 10^5$, $n_2 = 9 \times 10^5$, (b-2) については $n_1 = 9 \times 10^5$, $n_2 = 9 \times 10^5$, (b-3) については $n_1 = 9 \times 10^5$, $n_2 = 18 \times 10^5$ とした。シミュレーション結果を図 4.1(c) に示す。これらの結果より、中心部に集中した面積拡大率分布からは突起状の形状が、周縁部に集中した面積拡大率分布からはフリル状の形状が、リング状の面積拡大率分布からはクローバー型に波打った形状が形成されることが示唆された。図 4.1(b-2), (b-3) の面積拡大率分布は、共に円状の拡大領域と言える。そして、その成長の結果は、共にその円に沿って波打った形状となっている。それに対して表現するならば、図 4.1(b-1) の面積拡大率分布は、点状の拡大領域を持つ分布と言える。

これらの面積拡大率分布と形態の関係は、ガウス曲率の観点から幾何学的に理解できる。ガウス曲率とは、曲面の曲がり方を表す量の一つで、曲面上の各点において、主曲率の積 $K = \kappa_1 \kappa_2$ により定義される。ガウス曲率は、お椀型の形状においては正となり、鞍型の形状においては負となることから、その符号が曲面の定性的な形状を表すものと捉えられる。三角形メッシュの形状データに対する曲率の計算手法を用いて図 4.1(c) の各形状に対してガウス曲率を計算し (Panozzo et al., 2010)、可視化したものを図 4.1(d) に示す。

ガウス曲率には、主曲率の積としての捉え方の他に、円盤領域の半径と周長の関係としての捉え方が可能である。曲面上の点において、その点から測地距離が r であるような測地円を考える。その測地円の周長は、もし平面であれば $C(r) = 2\pi r$ であるが、平面でなければ $C(r) \neq 2\pi r$ となる。その関係はガウス曲率によって記述され、

以下が成り立つことが示されている (Demaine and O'Rourke, 2007).

$$K = \lim_{r \rightarrow 0} \frac{3(2\pi r - C(r))}{\pi r^3}. \quad (4.7)$$

すなわち、平面の場合と比べて、半径に対して周長が不足するのが $K > 0$ の形状で、逆に周長が余るのが $K < 0$ の形状ということである。この観点から考察すると、円状の拡大領域では、円の半径方向に比べて周方向への伸びが大きいために、拡大領域の内外にガウス曲率が負になる領域ができて、これにより波打った形状ができるのだと定性的に理解できる。点状の拡大領域では、その逆であるので、お椀型の形状ができる。

こうした幾何学的な観点から、面積拡大率分布と形態の関係は大まかには理解できるが、厳密に考えると、式 (4.7) は $r \rightarrow 0$ の極限の式であり、図 4.1(c-1) の形状もいたるところが $K > 0$ というわけではなく、図 4.1(c-2), (c-3) の形状もいたるところが $K < 0$ というわけではない。また、これは、単純な形状に対してであれば有効に理解を助けるが、任意の形状に対して面積拡大率分布との関係がわかる方法ではない。すなわち、この考察では、一般の形状に対する普遍的な理解には至っていない。

次節では、この理解の仕方を幾何学の視点から数理的に厳密化して、面積拡大率分布と曲面形態形成を直接結びつける普遍的な枠組みを導く。

表 4.1 シミュレーションで用いたパラメータ.

Symbol	Value	Description
β_1	1.0×10^3	Inverse temperature for the first n_1 steps
β_2	1.0×10^6	Inverse temperature for the second n_2 steps
k_{Area}	1.0×10^4	Constant of area energy
k_{IA}	1.0×10^5	Constant of interior angle energy
k_{DA}	2.0×10^{-2}	Constant of dihedral angle energy for the first n_1 steps
	2.0×10^{-3}	Constant of dihedral angle energy for the second n_2 steps
k_{Vol}	9.68×10^3	Constant of volume energy for the first n_1 steps
	0.0	Constant of volume energy for the second n_2 steps
V^{tgt}	2.2	Target value of volume
$\theta_{i,j}^{\text{IA,tgt}}$	$\theta_{i,j}^{\text{IA,init}}$	Target values of interior angles (set to their initial value)
$\theta_{i,j}^{\text{DA,tgt}}$	0.0	Target values of dihedral angles (set to their flat state)

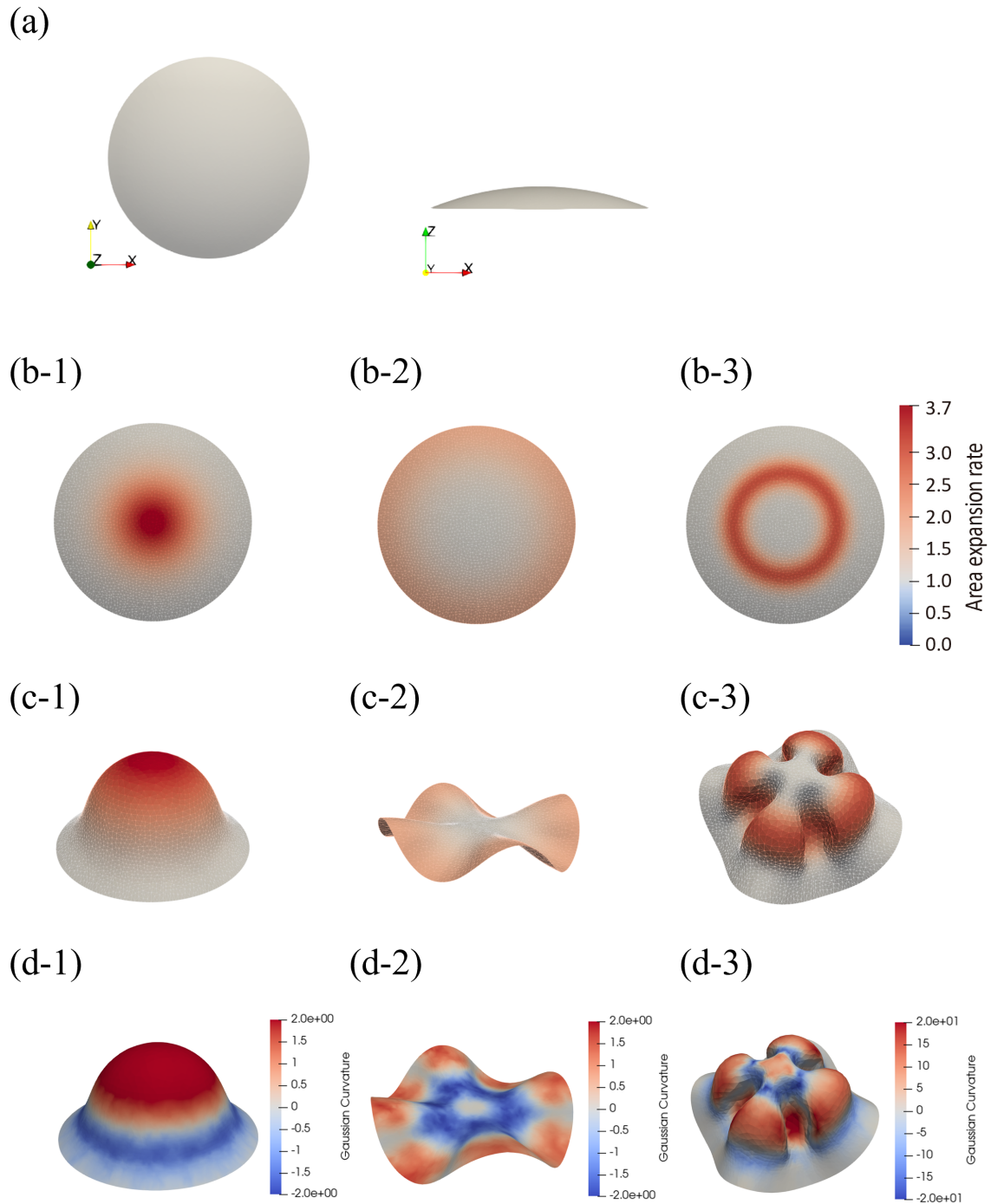


図 4.1 与えられた面積拡大率分布に基づく成長の力学シミュレーション結果.
 (a) 初期形状. (b) 面積拡大率分布. (c) 成長の力学シミュレーション結果. 色は
 (b) の色に対応する. (d) 成長の力学シミュレーション結果の形状のガウス曲率.
 赤, 青の色はそれぞれ正, 負のガウス曲率を表す.

4.4 面積拡大率分布と曲面形状を直接結びつける幾何学

まず、面積拡大率分布とは、曲面上のスカラー場として表現される量である。したがって、面積拡大率分布に特徴づけられる成長において、形成される形状と初期形状とを結ぶ関係は、方向を持たない関係である。幾何学的に言い換えると、それは、成長後形状と成長前形状とが等角写像で結ばれるということである。ここで、等角写像とは、局所的に角度を保存する写像である。この等角写像が構成できれば、曲面形態形成において、その成長を駆動する面積拡大率分布を直ちに得ることができる。以下では、この枠組みを具体化するために、成長前と成長後の形状の間に等角写像を構成することを通して、その成長を駆動する面積拡大率分布を推定する手法について述べる。

解くべき問題は、成長前と成長後の形状が与えられたときに、その成長を駆動する面積拡大率分布を導くという逆問題である (図 4.2(a)). 曲面に対して等角写像を構築する方法として確立されているものに、曲面を平面領域に写す等角パラメータ化がある (Cartade et al., 2013; Eck et al., 1995; Lévy et al., 2002; Sheffer et al., 2005). 一方、本研究では、成長前と成長後の形状はともに曲面であると仮定したため、等角パラメータ化を用いるだけでは不十分である。そこで、等角パラメータ化を応用し、平面領域を介することで、曲面間の等角写像を構成した。本手法では、まず、成長前と成長後の形状に対してそれぞれ等角パラメータ化を行う。次に、等角パラメータ化の結果を用いて、成長前と成長後の (曲面) 形状間の等角写像を構成し (図 4.2(b)), その等角写像を用いて面積拡大率分布を計算する。

4.4.1 等角パラメータ化

曲面論では、円盤に同相な曲面から単位円盤への等角写像が存在し、この等角写像は境界が固定されているときに一意である (Ahlfors, 1978). しかし、三角形メッシュからなる多面体 (区分的に線形な曲面) の場合、平面への等角写像、すなわち各三角形の内角を保存するパラメータ化は存在しない。したがって、等角パラメータ化は近似にならざるを得ないが、曲面論としての解に対応するものは存在する。本研究では、近似的な等角パラメータ化の手法として、調和パラメータ化と呼ばれる方法を用いた (Eck et al., 1995).

調和パラメータ化は、三角メッシュで表現された曲面 S を平面領域に写す近似等角写像 f_{param}^c を構成する方法である。以下では、調和パラメータについて述べる。 V_{bnd} を境界頂点の集合、 V_{int} を S の内部頂点の集合とし、 $\mathbf{u}_i = (u_i, v_i) = f_{\text{param}}^c(\mathbf{x}_i)$

を S における頂点 i の位置 $\mathbf{x}_i = (x_i, y_i, z_i)$ の像とする. f_{param}^c が自己交差を持たない写像であるための条件は, f_{param}^c による頂点 $i \in V_{\text{int}}$ の像が, i に隣接する頂点からなる多角形 N_i (図 4.2(c)) の内部にあることであり, 以下のように表現される.

$$\mathbf{u}_i = \sum_{j \in N_i} c_{ij} \mathbf{u}_j, \quad \sum_{j \in N_i} c_{ij} = 1 \quad (c_{ij} > 0) \quad (4.8)$$

円盤に同相な三角メッシュが与えられたとき, \mathbf{u}_i ($i \in V_{\text{bnd}}$) が凸多角形上にあり, 式 (4.8) を満たすならば, これは単射なパラメータ化となる (Tutte, 1960). 式 (4.8) は次のように書き換えることができる.

$$0 = \sum_j a_{ij} \mathbf{u}_j, \quad (4.9)$$

$$a_{ij} \begin{cases} > 0 & (\text{if } j \in N_i) \\ = 0 & (\text{if } j \notin N_i \text{ and } i \neq j) \\ = -\sum_{j \neq i} a_{ij} & (\text{if } i = j) \end{cases} \quad (4.10)$$

境界頂点と内部頂点を分けて書くと,

$$\sum_{j \in V_{\text{in}}} a_{ij} \mathbf{u}_j = - \sum_{j \in V_{\text{bnd}}} a_{ij} \mathbf{u}_j, \quad (4.11)$$

となる. 係数 a_{ij} として, 曲面 S の離散ラプラス・ベルトラミ作用素

$$a_{ij} = \begin{cases} \frac{1}{2A_i} (\cot \alpha_{i,j} + \cot \beta_{i,j}) & (\text{if } j \in N_i) \\ 0 & (\text{if } j \notin N_i \text{ and } i \neq j) \\ -\sum_{j \neq i} a_{ij} & (\text{if } i = j) \end{cases} \quad (4.12)$$

を用いると, この解が定める写像は近似的な等角写像となる (Eck et al., 1995). ここで, $\alpha_{i,j}$ と $\beta_{i,j}$ は, 隣接する頂点 i と頂点 j を結ぶ辺 e_{ij} を共有する 2 つの三角形の内角で, 辺 e_{ij} の反対側のものである (図 4.2(d)). A_i は頂点 i のポロノイ面積で, 頂点 i の周りの断片ポロノイ面積の和として計算される (図 4.2(d)). 断片ポロノイ面積は, 鋭角三角形の場合, 頂点 i , 辺の中点, 三角形の重心で構成される四角形の面積に相当し, 鈍角三角形の場合, 頂点 i と辺の中点で構成される四角形 (頂点 i が鈍角の場合) または三角形 (i 以外の頂点が鈍角を形成する場合) の面積に相当する.

本研究では, 境界頂点の像 \mathbf{u}_i ($i \in V_{\text{bnd}}$) を単位円上に設定する. この境界条件で式 (4.11) を解くと \mathbf{u}_i ($i \in V_{\text{int}}$) が得られる.

4.4.2 面積拡大率分布の推定

成長後の形状 S^{post} を成長前の形状 S^{pre} に写す等角写像 f^c を構成するために, まず各形状を等角パラメータ化によって平面上の単位円盤領域に写す. S^{post} と S^{pre}

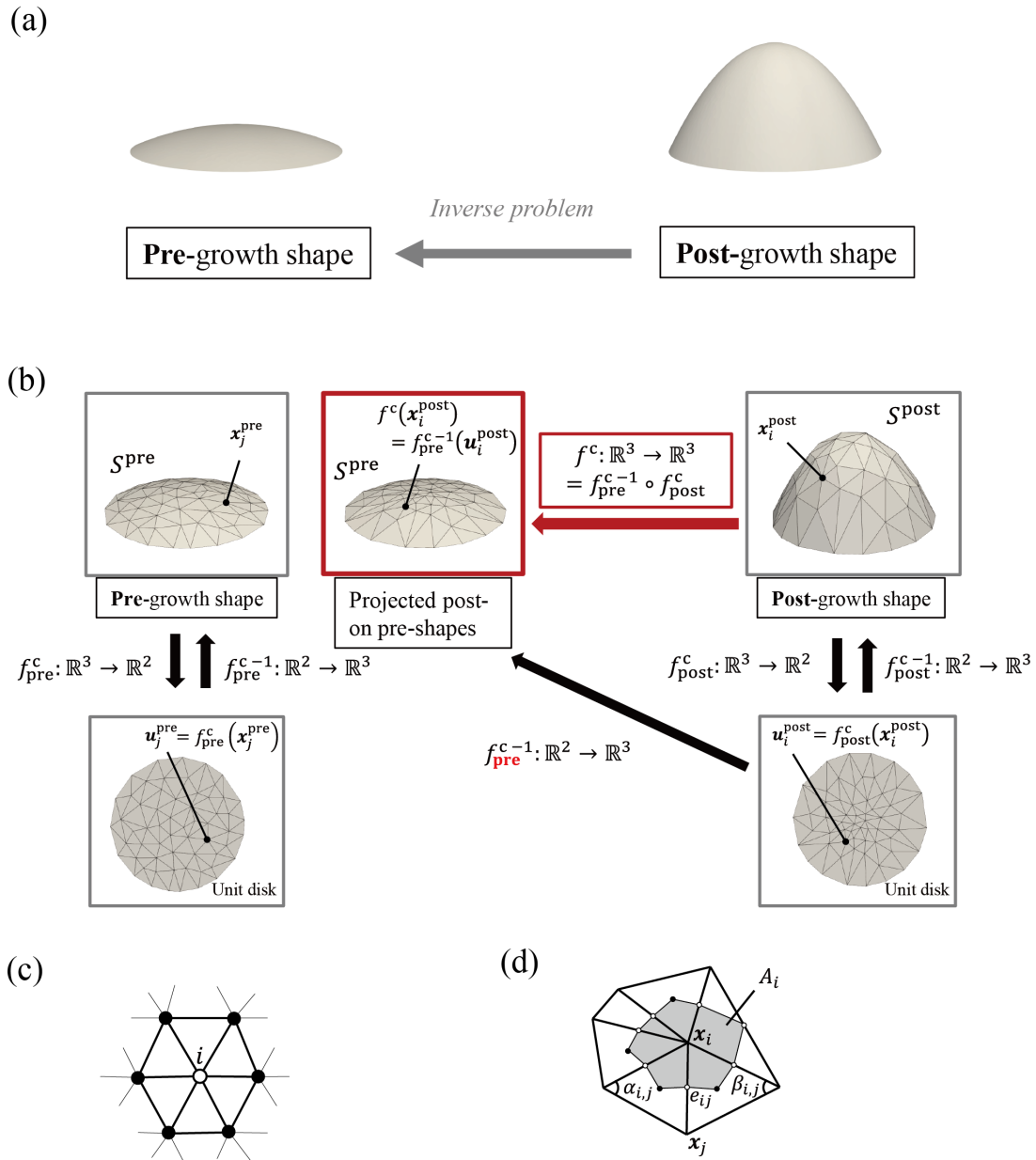


図 4.2 面積拡大率分布の推定手法. (a) 問題設定. (b) 成長前形状と成長後形状の間に等角写像を構成する方法. (c) 頂点 i に隣接する頂点からなる多角形 N_i . (d) 辺 e_{ij} を共有する 2 つの三角形の e_{ij} の対角 α_{ij}, β_{ij} と, 頂点 i のポロノイ面積 A_i . 黒点は三角形の重心を表し, 白点は辺の中点を表す.

から単位円盤への写像をそれぞれ f_{post}^c と f_{pre}^c とする. これらは, S (S^{post} または S^{pre}) 上の頂点位置 $\mathbf{x}_i = (x_i, y_i, z_i)$ を, 単位円盤上の位置 $\mathbf{u}_i = (u_i, v_i)$ に写す. S 上の三角形内部の点 (頂点ではない点) \mathbf{x} の像 \mathbf{u} は, 以下の補間式によって決定される.

$$\mathbf{u} = \frac{A_{t_1}}{A} \mathbf{u}_{t_1} + \frac{A_{t_2}}{A} \mathbf{u}_{t_2} + \frac{A_{t_3}}{A} \mathbf{u}_{t_3}, \quad A = A_{t_1} + A_{t_2} + A_{t_3}, \quad (4.13)$$

ここで, \mathbf{u}_{t_i} ($i = 1, 2, 3$) は, 三角形 t の 3 頂点の位置 \mathbf{x}_{t_i} ($i = 1, 2, 3$) の像であり, A_{t_i} ($i = 1, 2, 3$) は, \mathbf{x} と \mathbf{x}_{t_i} ($i = 1, 2, 3$) を結んでできる 3 つの三角形の面積である.

成長後形状から成長前形状への等角写像 f^c は, 以下のように構成できる. まず, 成長後形状上の点 \mathbf{x} を, f_{post}^c で平面上の \mathbf{u}^{post} に写し, それをさらに f_{pre}^c の逆写像により成長前形状上に写す. すなわち, f^c は, 合成写像

$$f^c = f_{\text{pre}}^{c-1} \circ f_{\text{post}}^c \quad (4.14)$$

により構成できる. f_{post}^c は S^{post} から単位円盤への近似的等角写像であり, f_{pre}^{c-1} は単位円盤から S^{pre} への近似的等角写像なので, $f_{\text{pre}}^{c-1} \circ f_{\text{post}}^c$ もまた近似的等角写像となる.

成長後形状 S^{post} と成長前形状 S^{pre} の間の等角写像 f^c が得られたら, S^{post} 上の三角形 t の面積 A_t^{post} と, その像である成長前形状上の三角形 A_t^{pre} から, 面積拡大率分布は以下のように計算できる.

$$R_t = \frac{A_t^{\text{post}}}{A_t^{\text{pre}}} \quad (t = 1, 2, \dots, N_T). \quad (4.15)$$

ここで, N_T は, メッシュの三角形の個数である.

4.5 面積拡大率分布の推定手法の検証のための手法

推定手法の妥当性を評価するために, 人工的に作成した形状データに対して, 推定された面積拡大率分布と実際の分布との比較を行う. 等角写像の理論解が得られる単純な形状のデータについては, 推定結果を理論解から導かれた面積拡大率分布と比較する. 理論解が得られない複雑な形状データについても, 数値実験によって妥当性の検証を行う. この数値実験では, ある面積拡大率分布に対して順方向成長シミュレーションを行うことで形状データを作成し, そこで用いた面積拡大率分布を実際の分布とみなす.

面積拡大率分布の比較の指標としては, 推定された分布 R_t^{sim} ($t = 1, 2, \dots, N_T$) と実際の分布 R_t^{true} ($t = 1, 2, \dots, N_T$) との間の平均二乗誤差 (MSE)

$$MSE_{\text{aer}} = \frac{1}{N_T} \sum_t^{N_T} (R_t^{\text{sim}} - R_t^{\text{true}})^2 \quad (4.16)$$

を用いた。

また、形状データにノイズがある場合に対する手法のロバスト性の評価も行う。ロバスト性は、形状データのノイズの大きさに対する面積拡大率分布の変化として評価する。その際に用いる形状データのノイズの大きさの指標として、頂点位置についての MSE

$$MSE_{\text{vtx}} = \frac{1}{N_V} \sum_i \frac{(\mathbf{x}_i^{\text{noise}} - \mathbf{x}_i)^2}{A^{\text{ref}}}. \quad (4.17)$$

を用いる。ここで、 N_V はメッシュの頂点の個数であり、 $\mathbf{x}_i^{\text{noise}}$ は擾乱を受けた頂点位置、 \mathbf{x}_i は元データの頂点位置、 A^{ref} は元データのメッシュの総面積である。面積拡大率分布の変化については、ノイズがある場合の推定結果とノイズがない場合の推定結果の間の MSE_{aer} を指標とする。

4.6 人工的なデータを用いた推定手法の検証

面積拡大率の推定手法の妥当性を評価した。まず、理論解が得られている球面状の成長前後形状について、本手法により推定される面積拡大率分布を理論解と比較した。次に、理論解の得られないいくつかの形状について数値実験を行い、本手法の妥当性を評価した。

4.6.1 理論解による検証

本手法を、図 4.3(a) に示すような球冠から半球への成長に適用した。この形状の場合、等角写像の理論解を導くことができる (付録 B)。半径 $R_2 = 2.6$ の球から切り出した高さ $h = 0.2$ の球冠を成長前形状として、半径 $R_1 = 1.0$ の半球を成長後形状として用いた (図 4.3(b)(c))。成長前、成長後ともにメッシュを構成する三角形の数は 6,000 である。理論解によって得られた面積拡大率分布 R_i^{th} と提案手法によって推定された面積拡大率分布 R_i^{sim} をそれぞれ図 4.3(d) と (e) に示す。面積拡大率分布はほぼ一致している。理論解との不一致を定量的に評価するために、面積拡大率分布間の MSE を計算した。計算結果は 7.73×10^{-5} であった。この理論解との差は、曲面が三角形メッシュで表現され、頂点位置の写像が一次の補間 (式 (4.13)) で計算されていることに起因すると考えられる。そのため、メッシュ分割の細かさによって理論解との差が変化する。推定精度のメッシュ分割数への依存性を調べるために、同じ成長前と成長後の形状について、メッシュを構成する三角形の数を変えて同様の比較を行った。三角形の数に対する理論解との差を図 4.3(f) に示す。この結果から、推定手法の精度は 1 次のべき乗則で理論解に漸近することが示唆された。したがって、

十分な数の三角形で分割されたメッシュであれば、推定手法によって正しい分布が得られることが確認された。

本手法は、等角写像によって面積拡大率分布と曲面形態形成が直接結びつくという考察に基づいている。すなわち、等角写像を通して上述のように得られる面積拡大率分布が、成長前形状から成長後形状への成長を導くはずである。それを検証するために、等角写像の理論解から得られた面積拡大率分布に基づく成長のシミュレーションにより、半球形状が再現できることを確認した。また、推定によって得られた面積拡大率に基づく成長のシミュレーションも行い、本手法で得られた分布が曲面形態形成を表現するのに十分な精度であることを確認した。シミュレーションのパラメータは表 4.1 に示した値を用い、ステップ数は $n_1 = 15 \times 10^4$, $n_2 = 3 \times 10^5$ とした。シミュレーション結果をそれぞれ図 4.3(g), (h) に示す。成長シミュレーション結果と元の成長後の形状との不一致を定量的に評価するために、頂点位置の MSE を計算した。理論解に基づく図 4.3(g) の形状と元の形状との MSE_{vtx} は 1.64×10^{-6} 、推定に基づく図 4.3(h) の形状と元の形状との MSE_{vtx} は 6.20×10^{-6} であった。これらの結果から、等角写像によって得られた面積拡大率分布が半球への成長を導くことが確認され、また、本手法によりその面積拡大率分布が曲面形態形成を調べるために十分な精度で得られることが確認された。

4.6.2 数値実験による検証

本手法を、図 4.4(a) に示す形状への成長に適用した。成長前形状は、第 4.6.1 節で用いたのと同じ球冠を採用した。図 4.4(a) の成長後形状たちは、図 4.4(b) に示す面積拡大率分布に基づき、成長の順方向シミュレーションによって得られたものである。これらのメッシュの三角形の数はいずれも 6,000 である。順方向シミュレーションに用いたパラメータは、 k_{Vol} と V^{tgt} を除き、表 4.1 の値を用いた。体積エネルギーのパラメータとステップ数 n_1 と n_2 を表 4.2 に示す。成長シミュレーションでは、厳密には、与えられた面積拡大率分布の実現と等角性を達成することはできない。それは、面積エネルギー E^{Area} と内角エネルギー E^{IA} の値が非ゼロのまま残ることに現れる。図 4.4(d) に各形状の最終状態における E^{Area} と E^{IA} をそれぞれ示す。これにより、クローバーのような形状 (図 4.4(a) の中央) とオーバーハングの形状 (図 4.4(a) の右端) については、面積拡大率分布の実現と等角性の程度が比較的低かったことが示唆された。

図 4.4(a) に示した成長後の形状について、本推定手法を用いて面積拡大率分布を推定した。その結果を図 4.4(c) に示す。推定された面積拡大率分布は、それらの形状を得るために用いた元の分布 (図 4.4(b)) とほぼ同じであった。また、第 4.6.1 節

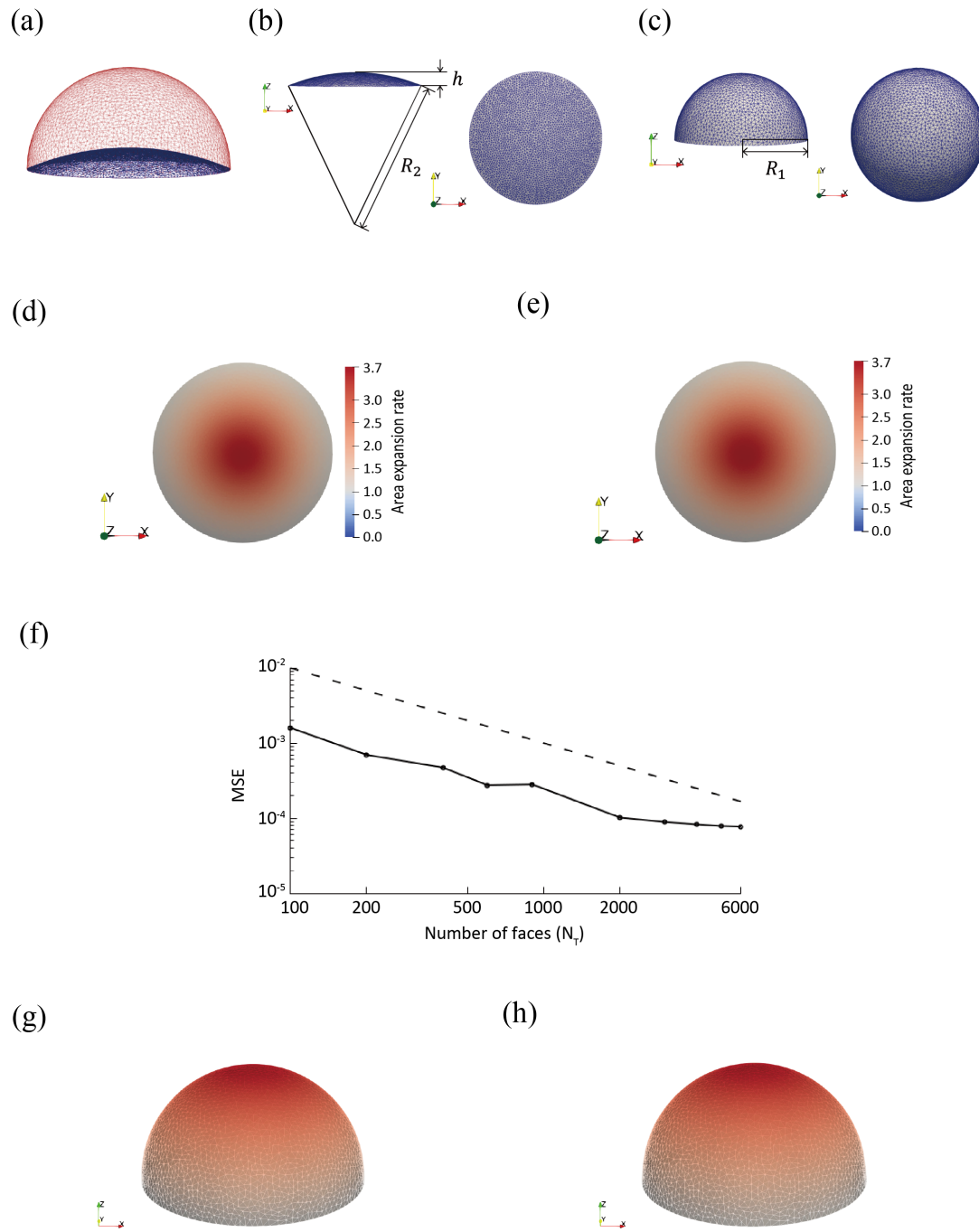







図 4.3 理論解による検証. (a) 問題設定. 青いメッシュで示された成長前形状が, 赤いメッシュで示された成長後形状へと成長する. (b) 成長前形状. y 軸から見た図と, z 軸から見た図. (c) 成長後形状. y 軸から見た図と, z 軸から見た図. (d) 理論解から得られた面積拡大率分布. (e) 面積拡大率分布の推定結果. (f) メッシュ分割の三角形の個数を増やしたときの MSE の収束の様子. 破線 ($MSE \propto 10^{-N_T}$) は, 参考のための傾き-1 の直線を示す. (g) (d) の面積拡大率分布に基づく成長のシミュレーション結果. (h) (e) の面積拡大率分布に基づく成長のシミュレーション結果.

で行ったのと同様に、メッシュの三角形の数を変化させてこれらの形状の面積拡大率分布を推定し、元の分布と比較した (図 4.4(e)). これらの結果から、三角形の数に対する推定精度の収束の次数は、半球の場合 (第 4.6.1 節) と同じく 1 次であることが示唆された. 以上より、本推定手法は、十分な数の三角形を持つ様々な形状に対して、正しい分布を得ることができることが確認された.

表 4.2 順方向成長シミュレーションで用いた体積エネルギーのパラメータとステップ数.

Symbol	Given area expansion rate distribution					Description
						
k_{Vol}	$\begin{Bmatrix} 4.5 \\ 0.0 \end{Bmatrix}$	$\begin{Bmatrix} 0.0 \\ 0.0 \end{Bmatrix}$	$\begin{Bmatrix} 0.0 \\ 0.0 \end{Bmatrix}$	$\begin{Bmatrix} 3.92 \\ 0.0 \end{Bmatrix}$	$\begin{Bmatrix} 3.125 \\ 0.0 \end{Bmatrix}$	Constant of volume energy for the first n_1 steps (10^3) Constant of volume energy for the second n_2 steps
V^{tgt}	2.2	—	—	1.4	1.25	Target value of volume
n_1	3	9	9	3	3	Number of the first n_1 steps (10^5)
n_2	9	9	18	9	15	Number of the second n_2 steps (10^5)

4.7 実際の発生系への適用

本手法を実際のカブトムシの角原基形成過程に適用し、その有効性を確認した. さらに、ノイズに対する本手法の頑健性の評価を、実データと人工的に作成したデータの両方について行った.

4.7.1 カブトムシの角原基形成過程への適用

カブトムシの角原基は、幼虫の頭部体内で上皮シートが成長することで形成される (Matsuda et al., 2017). この過程は前蛹期に約 120 時間かけて行われる (Morita et al., 2019). 前蛹期の初期段階では、上皮シートは幼虫頭部の殻 (ヘッドカプセル) の内側に張り付いており、平坦に近い単純な形状をしている. それが、約 48 時間後には立体的なキノコのような形に成長する. そして、前蛹 120 時間の段階では、キノコ型の表面に細かい皺ができ、角原基が完成する. その後、皺構造が展開し、蛹の角の形になる.

本研究では、角原基形成過程で特に顕著に面の立体化が起こるキノコ型形成過程

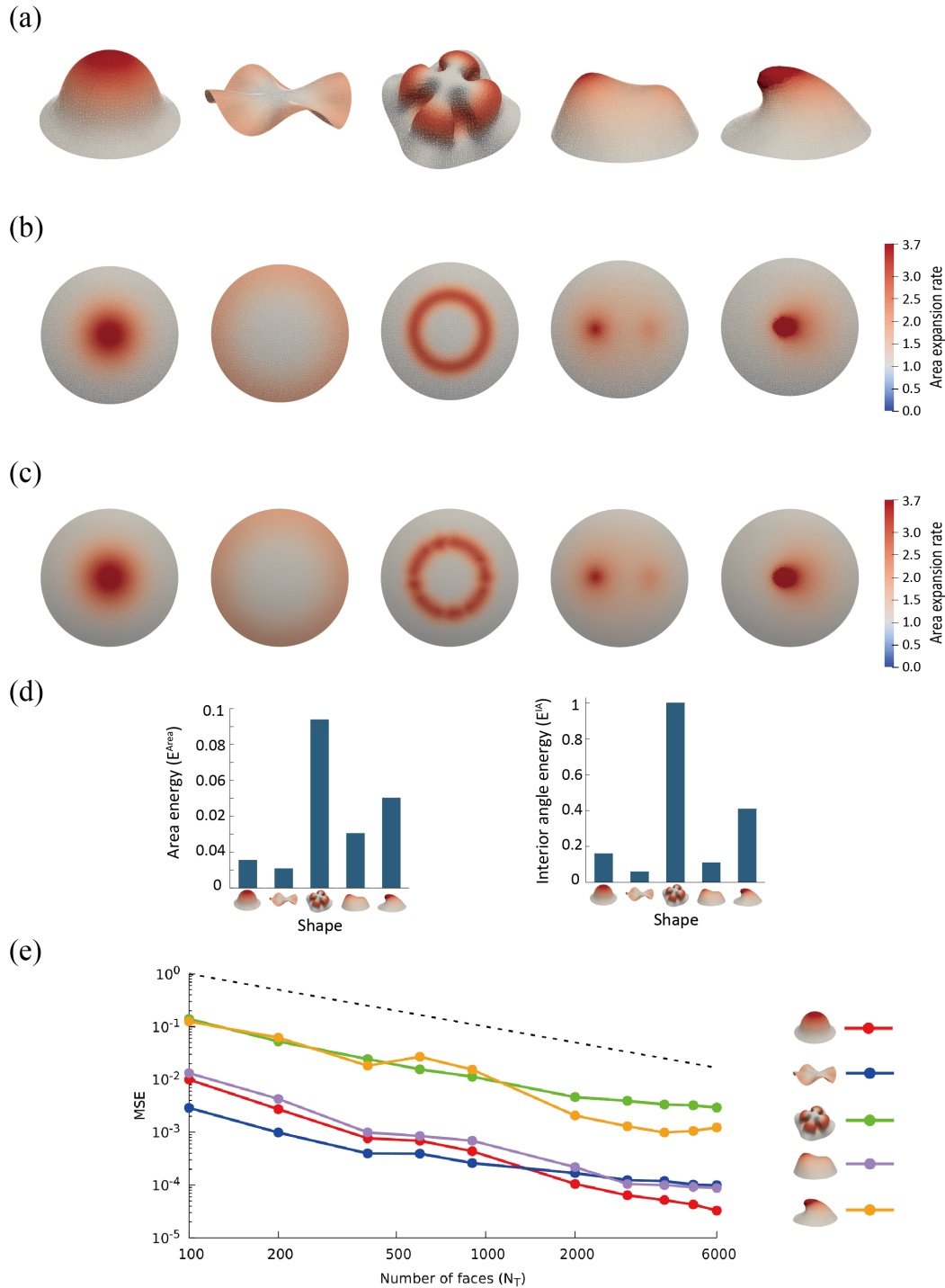


図 4.4 数値実験による検証. (a) 成長のシミュレーションにより作成した成長後形状データ. (b) (a) に示された形状を作成するのに用いた面積拡大率分布. (c) 面積拡大率分布の推定結果. (d) 成長のシミュレーションの終状態における E^{Area} および E^{IA} . (e) メッシュ分割の三角形の個数を増やしたときの MSE の収束の様子. 破線 ($MSE \propto 10^{-N_T}$) は, 参考のための傾き-1の直線を示す.

(前蛹 24 時間から前蛹 48 時間の間の過程) の解析について、本推定手法を適用した。角原基を含む上皮シートの形状は、CT データから抽出した (図 4.5(a))。成長後形状は 8.6 mm (x), 6.5 mm (y), 2.1 mm (z) の寸法で、6,000 個の三角形からなり、メッシュ内の各三角形の平均辺長は 0.19 mm である。成長前形状のメッシュの三角形の数は 3,000 である。これらはヘッドカプセル内の上皮シートをなるべく広い範囲の領域で抽出したものである。これらの領域に本推定手法を適用した後、さらに、抽出する領域の範囲の検討も行った。

図 4.5(a) の成長前後形状に本推定手法を適用した結果を図 4.5(b) に示す。推定された面積拡大率分布は、局所的に集中した拡大領域 (図 4.5(b) の破線で囲まれた領域) を持ち、その拡大領域内の左右の端 (図 4.5(b) の矢頭で示した箇所) で特に大きな拡大率を持つという特徴があることが示唆された。また、この面積拡大率分布に基づき、 $n_1 = 9 \times 10^5$, $n_2 = 9 \times 10^5$ ステップの成長の順方向シミュレーションを、表 4.1 に示すパラメータを用いて行った。体積エネルギーのパラメータは、 $k_{Vol} = 9.68 \times 10^3$, $V^{tgt} = 1.0 \times 10^2$ とした。その結果、実データの成長後形状に近い形状が形成された (図 4.5(c))。このことは、推定された面積拡大率分布が、角原基のキノコ型形成を説明し得ることを示唆する。

ここで、成長前後形状の領域の取り方について注意する。本手法では、成長前形状として抽出した領域と成長後形状として抽出した領域とが、実際の成長において対応する領域である必要がある。というのは、本手法では、成長後の形状全体が、成長前の形状全体の面積拡大によって形成されるという前提で、面積拡大率分布が計算されるからである。しかし、上で用いた形状データ (図 4.5(a)) は、前蛹 24 時間の CT データと前蛹 48 時間の CT データのそれぞれから、ヘッドカプセル内のなるべく広い領域を抽出したものであり、それが実際に成長において対応する領域であるとは限らない。観察によると、カブトムシの角原基形成に関わる領域は、frons と呼ばれる領域 (図 4.5(d)) に限られると考えられている (Morita et al., 2019; Ohde et al., 2018)。とはいえ、具体的にどの領域が角の原基と対応するのかまでは明らかではない。そこで、図 4.5(d) に示すように、様々な領域の取り方の対応を検討し、それらすべての組合せに対して、面積拡大率分布の推定を行った。それらの推定結果を図 4.5(e) に示す。この結果から、対応する領域の選び方によっては、推定される拡大領域の形状が、円形ではなく楕円形になる場合もあることが示された。一方で、拡大率が特に高い領域が、拡大領域の左右の端の方に集中する傾向は、いずれの場合にも共通している。

4.7.2 ロバスト性の評価

本推定手法のロバスト性を評価するため、人工的なデータ (図 4.3(c), 4.4(a)) と実データ (図 4.5(a)) の両方について、形状データのノイズが面積拡大率分布の推定精度に与える影響を評価した。これらのメッシュはそれぞれ 6,000 個の三角形で構成されている。これらの成長後形状の頂点位置にランダムに摂動を加えた形状データに対して、面積拡大率分布の推定を行い、元の形状データでの推定結果と比較した。成長前形状のデータは、いずれについても摂動のない球冠形状である。比較結果を、頂点位置の MSE (MSE_{vtx}) に対する面積拡大率分布の MSE (MSE_{aer}) の関係として、図 4.6(a) に示す。この結果から、 MSE_{aer} は、 MSE_{vtx} に対して対数スケールで線形に増加することが示唆された。図 4.6(b) は、各形状で最も大きなノイズを加えた形状およびそれに対する面積拡大率分布の推定結果 (図 4.6(a) のグラフの最も右の点に対応) を示しており、 MSE_{aer} はある程度大きいにもかかわらず、推定された面積拡大率分布は、定性的には元の分布と似たパターンを保っている。

4.8 面積拡大率分布推定手法の考察

本研究では、成長前と成長後の表面形状間の等角写像を構築することにより、面積拡大率分布を推定する方法を開発した。本手法では、平面への近似的な等角写像を二つ構成し、その合成によって曲面間の等角写像を構成するが、第 4.6 節で検証した結果、メッシュの三角形数が増加すると、推定結果は正しい解に収束することが確認された。

第 4.6.2 節で行った数値実験では、特にクローバーのような形状 (図 4.4(a) の中央) とオーバーハング形状 (図 4.4(a) の右端) のように、比較的高い MSE を示す結果もあった。これは、検証に用いた成長後形状データが順方向成長シミュレーションによって作成されたことに起因していると考えられる。というのは、まず、揺らぎを伴うエネルギー最小化手法を用いたため、厳密なエネルギー最小状態とはなっていないからである。さらに、より本質的な問題として、三角形メッシュで表現された曲面に対して、厳密な等角成長 (全ての三角形の変形が相似変形である成長) は、非常に限られた場合にしか存在しないということがある。そこには、与えられた面積拡大率を厳密に実現するには、等角性の崩れが大きくなり、等角性を厳密に保つためには、面積拡大率分布が目標の分布からずれてしまうトレードオフの関係がある。したがって、面積のエネルギーと内角のエネルギーの残差を同時に最小化することはできない。これらの残差が示す等角成長からのずれが、数値実験において高い MSE を示し

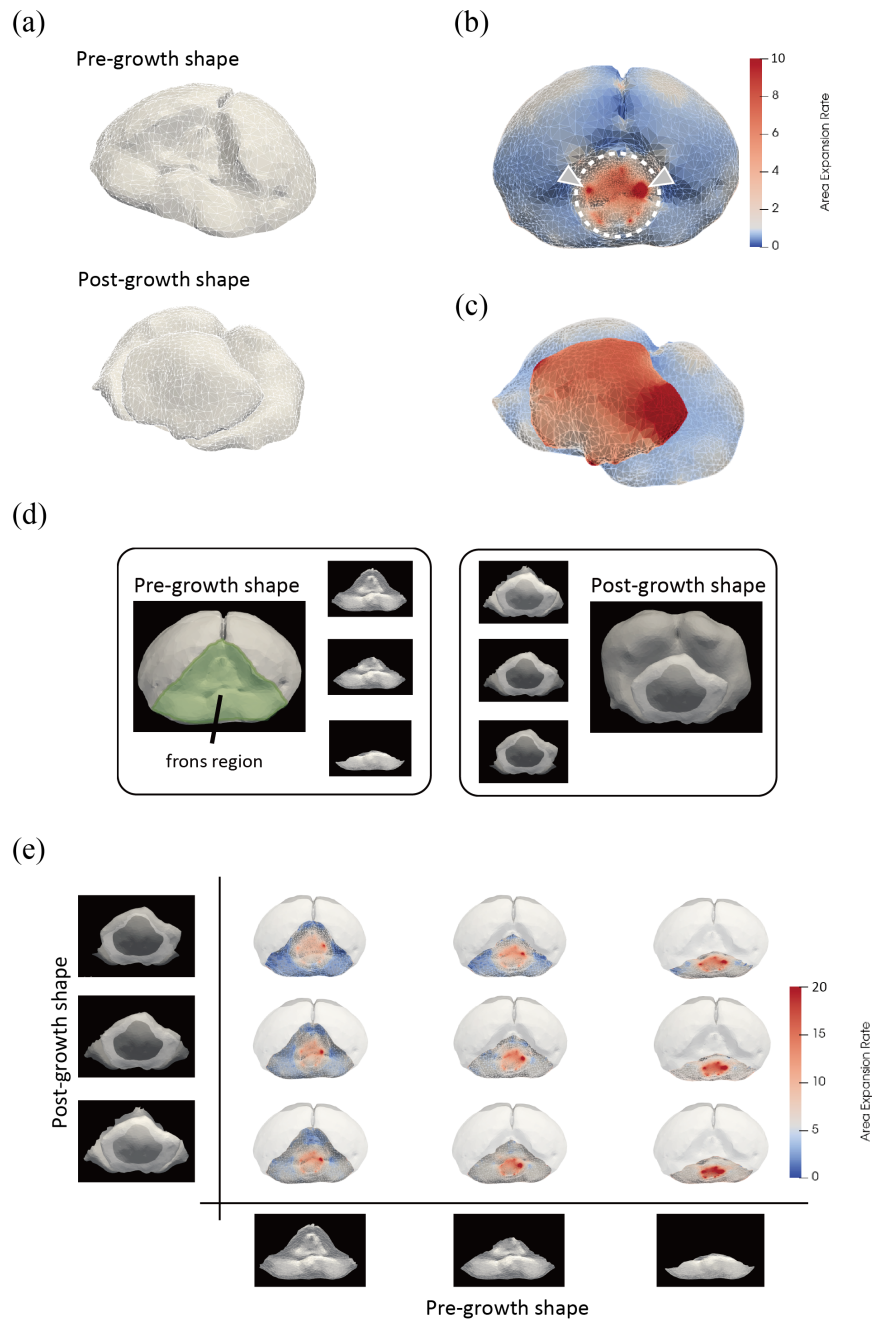


図 4.5 カブトムシの角原基形成過程への適用. (a) CT データから抽出した成長前後の形状. (b) カブトムシの角原基形成における面積拡大率分布の推定結果. 局所的に集中して面積拡大が起こる領域 (破線円) があり, 拡大領域内では左右の端の領域 (矢頭) が特に拡大率が高い. (c) 推定された面積拡大率分布に基づく順方向成長シミュレーション結果. 色は (b) の色に対応している. (d) 成長前後形状の領域の取り方の検討. 観察からの示唆によると, 角原基は frons 領域に限られていると考えられている (Morita et al., 2019; Ohde et al., 2018). (e) 様々な領域の取り方におけるカブトムシ角原基形成の面積拡大率分布の推定結果.

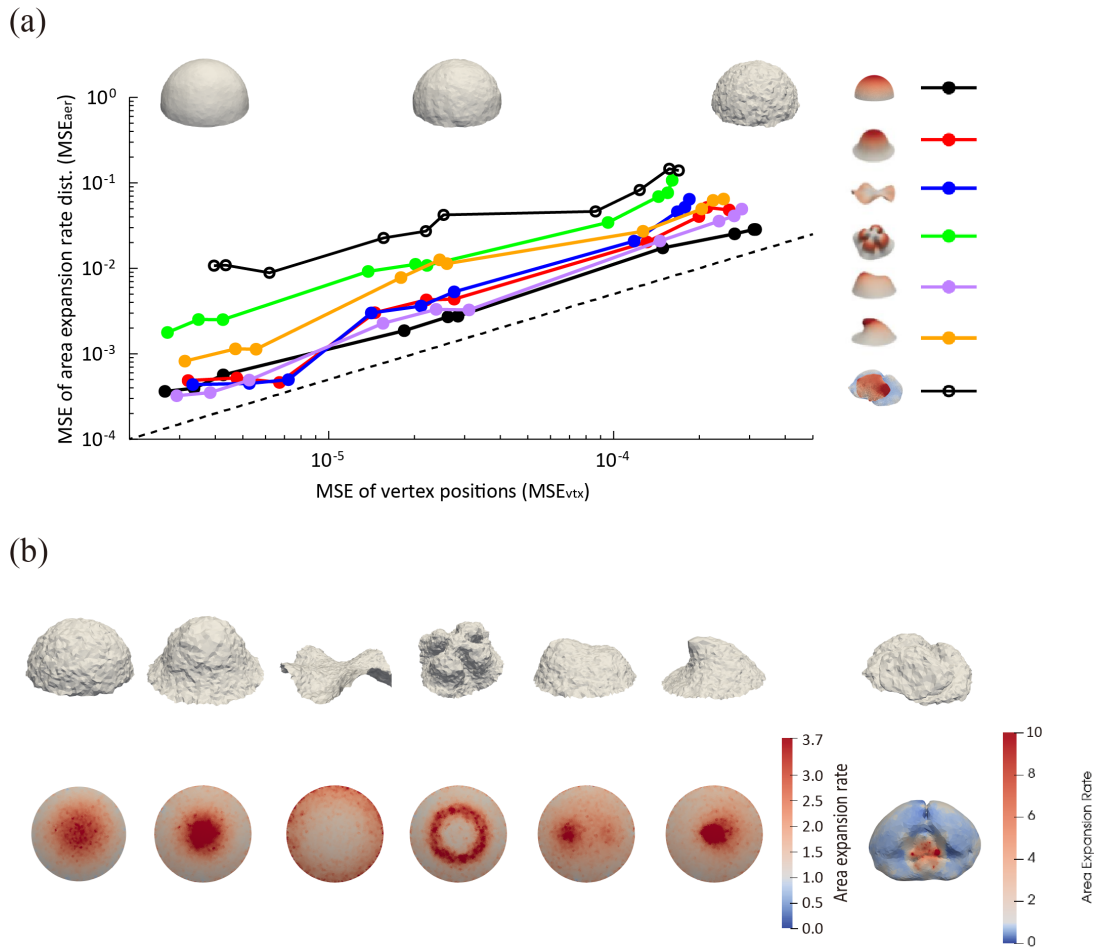


図 4.6 データのノイズに対するロバスト性の評価。(a) 頂点位置の MSE と面積拡大率分布の MSE の関係. グラフ上に描かれたノイズのある半球形状は, 対応する MSE_{vtx} の値が左から 2.66×10^{-6} , 2.62×10^{-5} , 3.15×10^{-4} の形状である. 破線 ($MSE_{aer} \propto 10^{MSE_{vtx}}$) は, 参考のための傾き 1 の直線である. (b) 最もノイズの大きい場合の成長後形状と, それらに対する面積拡大率分布の推定結果. これらに対応するノイズなしの場合の推定結果は図 4.3(e), 4.4(c), 4.5(b) に示されている.

た原因であると考えられる. 実際, 比較的大きい MSE を示したクローバー様形状とオーバーハング形状は, 図 4.4(d) に示されているように, 面積拡大率分布と等角性のエネルギーの残差が大きいものであった. このように, 数値実験で高い MSE が現れた原因は, そのデータを作成における限界であり, それは, 本研究で提案した推定手法の問題ではないと考えられる.

第 4.7 節で示したように, 本推定手法は実データに適用できる. 面積拡大率分布の生物学的解釈の一つは, 細胞増殖頻度の空間分布である. カブトムシの角原基形成過程において, 細胞増殖頻度が不均一に分布することが実験で観察されている (Adachi

et al., 2020a). この観察は、キノコ状の角始原形成過程のある時点で、細胞増殖領域の中央ではなく、左右の端で特に細胞増殖が多いことを示唆している。この事実は、第 4.7 節の推定結果と矛盾しないものである。

本研究の枠組みでは、細胞増殖のような質量の増加する成長による変形と、内腔体積の変化やその他の物理的制約による弾性変形とを区別していないことに注意することは重要である。すなわち、本研究で成長と呼んでいるものには、弾性変形も含まれている可能性がある。成長前と成長後の形状の対応付けに弾性変形が含まれているかどうかを判断するためには、面成長の影響 (面積拡大率分布) だけでなく、内腔体積の変化に対する妥当な設定、周囲のヘッドカプセルによる物理的制約などを考慮した、さらなる力学的解析が有効であると考えられる。このような解析手法には、連続体の非線形弾性に基づく面およびバルク成長を考慮した順方向シミュレーションが含まれる (Goriely, 2017; Taber, 2020)。このような検討の初期段階として、本研究の提案手法で得られる面積拡大率分布は有用であり、今後の研究においてより包括的な分析を行うための基盤となることが期待される。

第 4.7 節で述べたように、本推定手法は、成長前と成長後の形状の領域が対応する領域であるという仮定に依存している。しかし、本研究の枠組みでは、成長前と成長後の領域の対応関係を直接的に特定することはできなかった。とはいえ、試行錯誤のプロセスを通じて、実験的な観察の助けを借りながら、領域の対応関係を調べることはできる。例えば、成長前と成長後の形状のあり得る組み合わせを検討することで、本研究で示されたように、これらの組み合わせに共通する特徴が現れる可能性がある。これらの共通の特徴は、将来の実験のための作業仮説の基礎となることが期待される。

本研究では、定量的に正しい分布を持つ人工的な形状データに対して、本推定手法の定量的妥当性を検証した。しかし、実データに対する検証は定性的なものであり、上記のような定量的な実験検証には至らなかった。このような定量的な検証を行うためには、タイムラプスイメージングによって面積拡大の過程を追跡し、正しい面積拡大率分布を得る必要がある。しかし、タイムラプスイメージングには実験的な課題が多く、特にカブトムシの角のような非モデル生物の発生後期の複雑な形態変化を追跡するのは困難である。実現可能なタイムラプスイメージングは、本手法を拡張し、成長前後の形状の領域内の対応を包含することにつながると期待される。この点は、興味深い研究テーマであり、今後の課題である。

本研究の推定手法の精度は、メッシュ内の三角形の数に依存する。実データを用いた実用的な応用では、三角形の数は測定装置に依存する。本研究では、平均辺長約 0.19mm の三角形メッシュを使用することで、第 4.7 節で示したように、約 8mm 程度の寸法の領域で正確な三角形分割が可能であった。多くの実験セットアップでは、

同程度の精度の三角形分割が可能である。

第4.7.2節で示したロバスト性の評価では、面積拡大率分布のMSEの差が形状ノイズの大きさに対して一次のべき乗則で増加する傾向が確認された。したがって、形状ノイズの大きさが増すと、推定精度はそれに応じて低下する。しかし、ノイズがある場合でも、面積拡大率分布の定性的なパターンは共通していた。具体的には、図4.4(a)中央のクローバーのような形状では、ノイズがあってもリング状の面積拡大率分布を得ることができた。このように直観的でない特徴を推定できることは、提案手法の有効性を示している。

本研究の枠組みでは、面積拡大率分布のみによって特徴づけられる成長を対象としているため、成長前後形状の間に等角性という関係が仮定された。しかし、実際には、細胞分裂軸の向きや細胞の配置換えに起因する異方的伸長などの異方的メカニズムが役割を果たす場合がある (Keller et al., 1992; Mao et al., 2011; Morishita et al., 2017; Shindo et al., 2019; Tada and Heisenberg, 2012)。このような場合には、本推定手法を用いるだけでは、形態形成を特徴づけるものが何であるかを知ることができない。しかし、このような場合に対してでも、研究の出発点となる帰無仮説として役立つと考えられる。物理シミュレーションを用いる伝統的な生物学研究では、十分な実験観察から作業仮説を導き出し、その仮説に基づく数理モデルを構築するに至って初めて形態形成のシミュレーションが可能となる (Inoue et al., 2016; Okamoto et al., 2013; Shindo et al., 2019; Shinoda et al., 2018)。一方で、本研究の手法では、十分な実験観測がまだ行われていない場合でも、形態形成シミュレーションを行うのに十分な面積拡大率分布の情報を取得することができる。これにより、対象とする形態形成が、面積拡大率分布で説明される偏差成長メカニズムのみに支配されているのか、あるいは、細胞活動 (頂端収縮, 細胞分裂の方向, 細胞移動など)、境界条件, 周囲環境からの拘束など、他の基礎的メカニズムの作用が主要な働きをしているのかを調べることができる (Inoue et al., 2016; Keller et al., 1992; Mao et al., 2011; Milner et al., 1984; Shindo et al., 2019; Tada and Heisenberg, 2012)。こうした検討を、実験以前に行うことができるため、どのような実験系を組み立てるべきかの検討に役立つことが期待される。さらに、本研究の枠組みは、異方性を含む成長モードの推定にまで拡張できる可能性も持っている。このような拡張は、異方性によって解が一意とは限らなくなるため、課題に直面するかもしれないが、実験の観察から、対象とする系がどのような異方的成長をするのかについて定性的にでも情報が得られるなら、それを使って定量的な推定をすることができる可能性がある。

4.9 結言

本章では、シートの立体化による形態形成において、偏差成長の果たす役割を調べた。組織成長の力学シミュレーションによって、点状に集中した面積拡大率分布は突起形状を生じ、円状に集中した面積拡大率分布は波打った形状を生じることが示唆された。さらに、偏差成長と形成される形態との関係を行為的直観的に理解するために、その関係を幾何学的に考察し、それらが等角写像で結ばれるという視点を提案した。さらに、任意の曲面形状に対して、その形状を形成する等角写像を構成し、面積拡大率分布を求める手法を開発することで、この枠組みを具体化した。数理的な枠組みの持つ普遍性により、力学シミュレーションだけでは得られなかった、一般の曲面形態形成と面積拡大率分布との関係を捉えることができた。この枠組みは、偏差成長という部分の働きと曲面形態形成の全体とを直接結びつけるものであり、これにより、生物の曲面形態形成に対する一つの行為的直観的な理解の枠組みが得られた。

第5章

結論

生物の形態形成は、古くから人々の学術的な関心を集めてきた。古くは目的論的な捉え方が主流であった生物学は、生物の構成要素についての知見が得られるとともに機械論的な要素の働きに重心が置かれるようになったが、その次には、要素に還元するだけでは理解に至らないという不満から、その全体を把握することが目指されるようになった。一方で、全体を捉える抽象的なアプローチも提案されたが、それは、その部分の具体的な実態まで捉えられない限りは、満足な理解とはみなされず、その次には部分の把握が目指されるようになった。

本研究では、こうした流れを踏まえ、その流れの行き着く先はどのような理解であるのかを哲学的に考察することで、生物の形態形成を理解するための方法論を提案した。そして、この方法論を具体的な形態形成の理解に実践し、それらに対して、部分と全体を止揚する一つの理解の枠組みを構築した。

第2章では、形式的な理解にはとどまらない実感的な理解を得ることを、哲学の概念を参考にして、行為的直観的に把握するという形で捉えることを提案した。さらに、自然言語的な表現では捉え難い哲学的概念に対して、それを表現する数理モデルを構築することで、実感的な理解を捉える数理的な視点を提案した。そして、得られた実感的な理解の概念に基づき、生物の形態形成を理解するための方法論として、部分の働きを捉える行為と形態形成の全体とを同時空間的に直観する行為的直観が得られるような枠組みを導出することを提案した。

第3章では、上皮の皺構造形成において、周囲環境の物理的拘束の非対称性が折り畳みパターン形成に果たす役割を、力学モデルに基づくシミュレーションにより調べた。その結果、周囲環境拘束の非対称性に応じて、斑点・迷路・網目パターンが生じることがわかり、周囲環境拘束の非対称性が折り畳みパターンの決定要因となり得ることが示唆された。これは、生物種によらない形態形成の共通の原理の仮説を提供するものである。しかし、非対称性がどの程度あればどのパターンが生じるかについて、計算機実験で得られただけでは、その原理を理解したとは言い難い。それは、非対称な周囲環境拘束の下での細胞増殖という部分の働きと皺構造形成の全体とが計算機上で結び付けられただけであり、頭で直観するには至っていないからである。第2

章で得られた方法論は、部分の働きと全体とを計算機上でではなく、理論的に直接結びつける枠組みを導出するというものである。そこで、本研究では、非対称な周囲環境拘束の下での細胞増殖と皺構造形成の全体とを理論的に結びつける枠組みを導出した。具体的には、上皮組織のエネルギー汎関数を定義し、その変分から面外変位の時間発展を記述する Swift-Hohenberg 型モデルを導出した。このモデルでは、原理的には解析的にパターン選択が導けるため、非対称な周囲環境拘束の下での組織成長と皺構造形成との関係を直接結びつける枠組みが得られたと考えられる。

第4章では、シートの立体化による形態形成において、面積変化率分布と三次元形状の関係を、力学モデルに基づくシミュレーションにより調べた。その結果、点状に集中した拡大では突起形状、円状に集中した拡大では波打った形状が形成されることがわかった。こうした拡大パターンの特徴と三次元形状の関係をj知ることjで、曲面形態形成に対して、それがどのような面積拡大率分布から形成されたのかという視点からある程度予測することが可能になった。しかしながら、これだけでは、一般の形状に対してその予測が可能な理解には至っていない。そこで、本研究では、面積拡大率分布に従う成長という部分の働きと曲面形態形成の全体とを理論的に結びつける枠組みを導出した。具体的には、幾何学の視点から、面積拡大率分布に特徴づけられる曲面形態形成とは、成長前後の形状が等角写像で結び付けられる変形であることを見出し、その等角写像を具体的に構成する手法を開発した。これによって、面積拡大率分布に従う成長という部分の働きと曲面形態形成の全体を直接結びつける枠組みが得られた。そして、これを実際の発生系へ適用することを通して、手法の有用性を示した。これは、個々の細胞や遺伝子の種類や働きに依存しない普遍的な枠組みであるため、適用範囲が広い。この枠組みの適用範囲は、生物に限る必要もなく、例えば、材料に面積変化率分布を実装することで、モノづくりへの応用も期待される。

本研究では、生物の形態形成を理解するための方法が発展してきた生物学史の流れに対し、その流れの行く先としての理解の在り方を考察することで、理解するための新たな方法論として、行為的直観的な把握ができる枠組みの導出を提案した。この方法論は、測定技術や計算機の発展により、情報の取得・生成の面では非常に多くが得られるようになった現代において、満足な理解に至るためにそれらをどのように使えば良いのかを考える指針となることが期待される。

付録 A

実感的な理解を得る過程の数理モデル

ここでは、第 2 章で提案した実感的な理解のモデルの詳細を述べる。実感的な理解が得られた状態は、第 2 章で述べたように、与えられた要素集合ダイナミクスを生み出すブーリアンネットワーク (BN) 構造が生成された状態に対応する。この BN 構造を生成する過程を、ここでは、マルコフ連鎖モンテカルロ法 (MCMC) によるサンプリング過程としてモデル化する。まず、BN の定義を述べ、次に、BN 構造生成アルゴリズムに用いる BN の確率論的拡張について述べる。続いて、生成された BN 構造についての評価関数の定義と、評価関数に基づく最適化手法であるレプリカ交換モンテカルロ法について述べる。最後に、BN 構造を生成する過程のモデルについて述べる。

A.1 ブーリアンネットワーク (BN)

ブーリアンネットワーク (BN) とは、有向グラフで表現されるネットワーク構造を持つシステムの一つである。各頂点 (ノード) は各時刻において 0 または 1 の値を状態として持ち、その時間発展は各ノードが機能として持つブール関数により決定される。すなわち、ノード i の時刻 $t+1$ での状態 $x_i(t+1)$ は、ノード i へ入力するノード i_1, i_2, \dots, i_n の時刻 t での状態 $x_{i_1}(t), x_{i_2}(t), \dots, x_{i_n}(t)$ およびノード i の持つブール関数 f_i により、

$$x_i(t+1) = f_i(x_{i_1}(t), x_{i_2}(t), \dots, x_{i_n}(t)) \quad (\text{A.1})$$

と決定される．例えば，図 A.1 の BN の時間発展は，

$$\begin{aligned} x_1(t+1) &= f_1(x_2(t), x_3(t)) \\ &= x_2(t) \vee x_3(t), \end{aligned} \quad (\text{A.2})$$

$$\begin{aligned} x_2(t+1) &= f_2(x_1(t), x_3(t)) \\ &= x_1(t) \wedge x_3(t), \end{aligned} \quad (\text{A.3})$$

$$\begin{aligned} x_3(t+1) &= f_3(x_1(t), x_2(t)) \\ &= (x_1(t) \vee x_2(t)) \wedge \neg(x_1(t) \wedge x_2(t)) \end{aligned} \quad (\text{A.4})$$

に従い，

$$\begin{bmatrix} 0 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix} \rightarrow \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} \rightarrow \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix} \rightarrow \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ 0 \end{bmatrix} \rightarrow \dots \quad (\text{A.5})$$

のように状態が遷移する (図 A.3(a)).

本研究では，簡単のため，ノードの持つブール関数は AND, OR, XOR の三種類に限るものとする．ここで，AND とは，すべての入力ノードの状態が 1 であるときに限り値 1 を返すブール関数であり，OR は，少なくとも一つの入力ノードの状態が 1 であるときに値 1 を返すブール関数，XOR は，少なくとも一つの入力ノードの状態が 1 であるかまたは少なくとも一つの入力ノードの状態が 0 であるときに値 1 を返すブール関数である．すなわち，

$$\text{AND}(x_1, x_2, \dots, x_n) = x_1 \wedge x_2 \wedge \dots \wedge x_n \quad (n \geq 2), \quad (\text{A.6})$$

$$\text{OR}(x_1, x_2, \dots, x_n) = x_1 \vee x_2 \vee \dots \vee x_n \quad (n \geq 2), \quad (\text{A.7})$$

$$\text{XOR}(x_1, x_2, \dots, x_n) = (x_1 \vee x_2 \vee \dots \vee x_n) \wedge \neg(x_1 \wedge x_2 \wedge \dots \wedge x_n) \quad (n \geq 2) \quad (\text{A.8})$$

である．ただし，入力ノードの個数が 1 である場合は，

$$\text{AND}(x) = x, \quad (\text{A.9})$$

$$\text{OR}(x) = x, \quad (\text{A.10})$$

$$\text{XOR}(x) = \neg x \quad (\text{A.11})$$

とする．また，入力ノードが存在しない場合のノード i の状態遷移は，(ブール関数によらず) 前の時刻での状態を引き継ぐ，すなわち

$$x_i(t+1) = x_i(t) \quad (\text{A.12})$$

とする．

BN の時間発展は，ノード間の接続関係，ノードの機能 $\{f_1, f_2, \dots, f_N\}$ ，ノードの初期状態 $\{x_1(0), x_2(0), \dots, x_N(0)\}$ により決定される (N は BN を構成するノード

ドの個数). ノード間の接続関係は, 隣接行列と呼ばれる行列により表現できる. これは, ノード i からノード j へ向かう辺 (エッジ) が存在するとき, (i, j) 成分が値 1 をとり, 存在しないとき値 0 をとる $N \times N$ 行列である. 例えば, 図 A.1 の BN の隣接行列 A は,

$$A = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 0 \end{bmatrix} \quad (\text{A.13})$$

である.

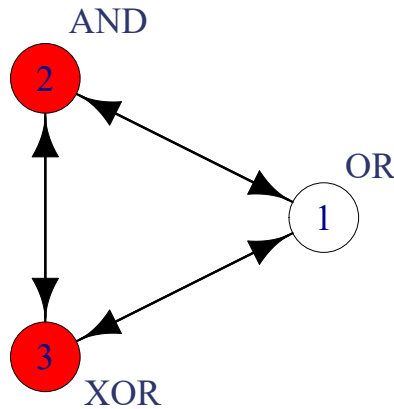


図 A.1 ブーリアンネットワークの例.

A.2 BN の確率論的な拡張

BN では, 各ノードは 0 または 1 の値をとるが, ここでは, 与えられた要素集合ダイナミクスを生み出す BN 構造の生成するための評価関数を定義するために, 各ノードの状態を確率分布で表現するモデルへと BN を拡張した. すなわち, ノード i が時刻 t に状態 $X_t^i = x (x \in \{0, 1\})$ をとる確率を $P_{X_t^i}(x)$ として, ノード i のとる状態改めで確率分布 $M_t^i = (P_{X_t^i}(1), P_{X_t^i}(0))$ と定義した. ここで, $P_{X_t^i}(0) = 1 - P_{X_t^i}(1)$ なので, ノード i のとる状態を決めるためには $P_{X_t^i}(1)$ だけで十分であるため, 以下, ノード i の時刻 t での状態は $M_t^i = P_{X_t^i}(1)$ で表現する.

この BN の確率論的な拡張 (以下これを確率的 BN と呼ぶ) の状態遷移には, ノイズを伴うものとする. すなわち, ノード i の状態遷移の際, ノード i に入力するノード i_k の状態 $M_t^{i_k}$ は, 伝達関数 w を通してノード i に $w(M_t^{i_k})$ として伝達されるとし, 伝達関数 w がノイズを含むとする. 伝達関数 w は, ノイズが 0 のとき,

$w(x) = x$ となり、ノイズが最大するとき、 $w(x) = 1/2$ となる関数である。本研究では、 w は一次関数の形

$$w = ax + b \quad (\text{A.14})$$

を仮定する (図 A.2)。 w は、 $P_{X_t^i}(x)(x \in \{0, 1\})$ に対して確率 $w(P_{X_t^i}(x))$ を返す関数なので、

$$w(x) + w(1 - x) = 1 \quad (\text{A.15})$$

が成り立つ。よって、

$$ax + b + a(1 - x) + b = 1$$

より、

$$a = 1 - 2b.$$

従って、

$$w(x) = (1 - 2b)x + b \quad (\text{A.16})$$

となる。ここで、 $0 \leq x \leq 1$, $0 \leq w(x) \leq 1$ より、 $0 \leq b \leq 1/2$ である。 $b = 0$ のとき、 $w(x) = x$ であり、これはノイズなしに対応する。また、 $b = 1/2$ のとき、 $w(x) = 1/2$ であり、これはノイズ最大に対応する。

確率的 BN の時刻 t から $t + 1$ への状態遷移は、通常の BN と同様、各ノードが持つ機能 (AND, OR, XOR) とそのノードへの入力ノードの時刻 t での状態 $M_t^{i_1}, M_t^{i_2}, \dots, M_t^{i_n}$ によって、次のように決定される。

$$M_{t+1}^i = f_i(M_t^{i_1}, M_t^{i_2}, \dots, M_t^{i_n}). \quad (\text{A.17})$$

ただし、入力ノードの状態 $M_t^{i_k}$ は確率分布であるため、ブール演算で状態遷移を決定することはできない。そこで、ブール関数 AND, OR, XOR の代わりに、次の関数 f^{AND} , f^{OR} , f^{XOR} を用いることにする。

$$f^{\text{AND}}(x_1, x_2, \dots, x_n) = \prod_{i=1}^n w(x_i) \quad (n \geq 2), \quad (\text{A.18})$$

$$f^{\text{OR}}(x_1, x_2, \dots, x_n) = 1 - \prod_{i=1}^n (1 - w(x_i)) \quad (n \geq 2), \quad (\text{A.19})$$

$$f^{\text{XOR}}(x_1, x_2, \dots, x_n) = 1 - \prod_{i=1}^n (1 - w(x_i)) - \prod_{i=1}^n w(x_i) \quad (n \geq 2). \quad (\text{A.20})$$

ただし、入力ノードの個数が 1 である場合は、

$$f^{\text{AND}}(x) = w(x), \quad (\text{A.21})$$

$$f^{\text{OR}}(x) = w(x), \quad (\text{A.22})$$

$$f^{\text{XOR}}(x) = 1 - w(x) \quad (\text{A.23})$$

とする。これらは、式 (A.16) で $b = 0$ (ノイズなし) のとき、 $x_i \in \{0, 1\}$ であれば、返す値はそれぞれブール関数 AND, OR, XOR の場合に一致する。また、入力ノードが存在しない場合は、ノード i の状態遷移は、(ノード i の機能によらず) 前の時刻での状態を引き継ぐ、すなわち、

$$M_{t+1}^i = M_t^i \quad (\text{A.24})$$

とする。式 (A.17) - (A.24) に従い、図 A.1 のネットワークは、

$$\begin{bmatrix} 0 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix} \longrightarrow \begin{bmatrix} 0.9996 \\ 0.0196 \\ 0.9608 \end{bmatrix} \longrightarrow \begin{bmatrix} 0.9446 \\ 0.9232 \\ 0.9424 \end{bmatrix} \longrightarrow \begin{bmatrix} 0.9929 \\ 0.8570 \\ 0.1756 \end{bmatrix} \longrightarrow \dots \quad (\text{A.25})$$

のように状態遷移する (図 A.3(b))。ただし、ここでノイズは $b = 0.02$ とした。

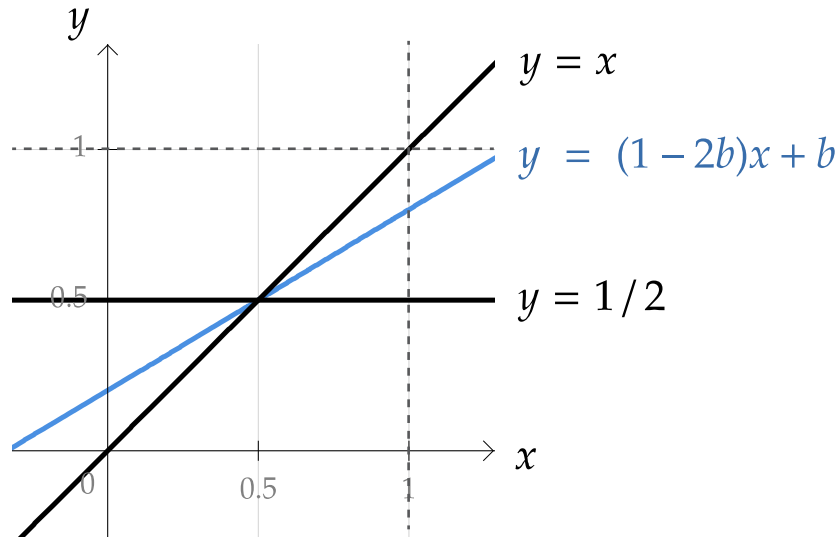


図 A.2 伝達関数 w .

A.3 評価関数

本研究において、与えられた要素集合ダイナミクスを生み出す BN 構造を示す評価関数は、生成した BN 構造のダイナミクス $\{M_0^1, M_0^2, \dots, M_0^{N_m}, M_1^1, \dots, M_T^{N_m}\}$ が与えられた要素集合ダイナミクス $\{x_1^*(0), x_2^*(0), \dots, x_{N_I}^*(0), x_1^*(1), \dots, x_{N_I}^*(T)\}$ を

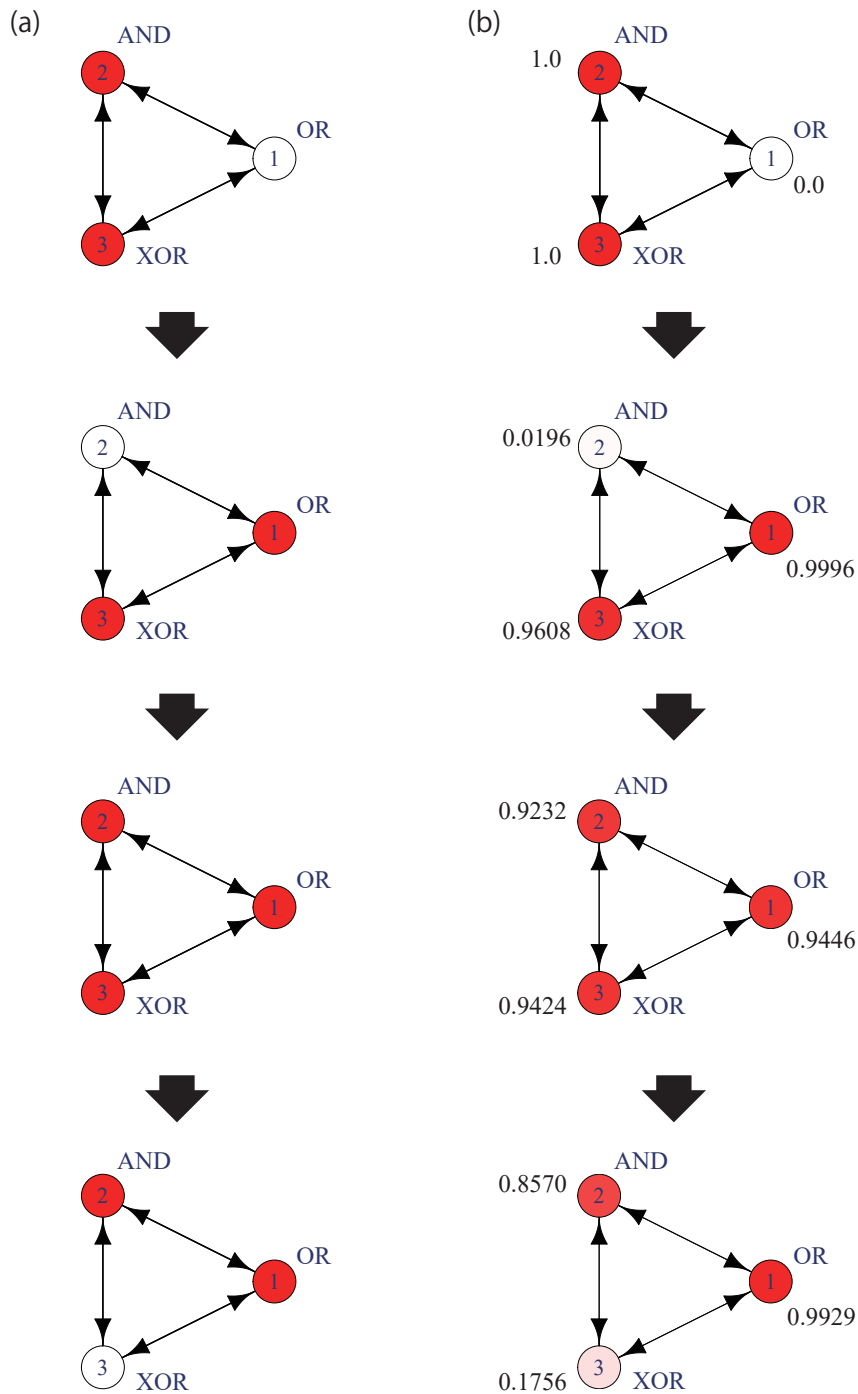


図 A.3 ブーリアンネットワーク (BN) のダイナミクスの例. (a) 決定論的な通常の BN. 各頂点は 0 または 1 の状態をとる. 0 を白色, 1 を赤色で示している. (b) 本研究における BN を確率的に拡張したもののダイナミクス. 各頂点は $[0, 1]$ の値をとる. 色の濃淡で状態を示している.

再現する度合いが高いほど小さくなる量である。そのような量として、次のものを提案する。

$$E_1 = - \sum_{t=0}^T \sum_{i=1}^{N_I} \log (x_i^*(t) M_t^i + (1 - x_i^*(t)) (1 - M_t^i)). \quad (\text{A.26})$$

この総和の各項は、 $x_i^*(t) = 1$ なる (i, t) に対しては、 $-\log (x_i^*(t) M_t^i)$ となり、 $x_i^*(t) = 0$ なる (i, t) に対しては、 $-\log (1 - x_i^*(t)) (1 - M_t^i)$ となる。これらは、 $x_i^*(t) = 1$ なる (i, t) に対しては、 M_t^i が 1 に近いほど小さくなり、 $x_i^*(t) = 0$ なる (i, t) に対しては、 M_t^i が 0 に近いほど小さくなる。したがって、この総和 E_1 は、生成した BN 構造のダイナミクスが与えられた要素集合ダイナミクスを再現する度合いに対応したものと見える。

さらに、生成する BN 構造のエッジの本数 N_e をノード数 N_I の 2 倍程度に制限するための項

$$E_2 = |2N_I - N_e| \quad (\text{A.27})$$

を加え、評価関数として

$$E = E_1 + E_2 \quad (\text{A.28})$$

を用いた。

A.4 サンプリング手法

A.4.1 マルコフ連鎖モンテカルロ法

マルコフ連鎖モンテカルロ法とは、 d 次元空間で点 (状態) $\mathbf{S} = (x_1, x_2, \dots, x_d)$ を確率分布 $P(\mathbf{S})$ に従ってサンプリングする手法の一つである。マルコフ連鎖モンテカルロ法では、遷移確率 $W(\mathbf{S} \rightarrow \mathbf{S}')$ を用いて、状態を逐次的に更新する確率過程によってサンプリングを実現する。この確率過程は、現在の状態 \mathbf{S}_t が直前の状態 \mathbf{S}_{t-1} のみに依存した確率分布に従って生成されるものなので、マルコフ連鎖と呼ばれる。このマルコフ連鎖で生成される状態の集合 $\{\mathbf{S}\}$ が確率分布 $P(\mathbf{S})$ からのサンプリングであるとみなされる、すなわち、この確率過程の定常分布が確率分布 $P(\mathbf{S})$ となるためには、次の二つの条件が必要である。それは、詳細つり合いの条件

$$P(\mathbf{S})W(\mathbf{S} \rightarrow \mathbf{S}') = P(\mathbf{S}')W(\mathbf{S}' \rightarrow \mathbf{S}) \quad (\text{A.29})$$

とエルゴード条件である。エルゴード条件とは、ある状態 \mathbf{S} から他の任意の状態 \mathbf{S}' へ有限回の遷移で到達可能であることである。この二つの条件を満たす遷移確率として、次のメトロポリス型遷移確率が挙げられる。

$$W(\mathbf{S} \rightarrow \mathbf{S}') = \min \left(1, \frac{P(\mathbf{S}')}{P(\mathbf{S})} \right). \quad (\text{A.30})$$

マルコフ連鎖モンテカルロ法による状態のサンプリングの手順は、次の通りである。

1. 任意の初期状態 \mathbf{S}_0 を選ぶ。
2. 現在の状態 \mathbf{S} から、一様乱数によってランダムに確率変数 x_i を選び、その値に摂動を加えた状態 \mathbf{S}' を生成する。
3. 遷移コスト $P(\mathbf{S}')/P(\mathbf{S})$ を計算し、遷移確率 $W(\mathbf{S} \rightarrow \mathbf{S}')$ により状態遷移の判定を行う。
4. 2,3 の手順を繰り返す。

本研究では、評価関数 E の値が小さい状態ほど生成される確率の高い確率分布

$$P(\mathbf{S}) = \frac{e^{-\beta E(\mathbf{S})}}{Z(\beta)} \quad (\text{A.31})$$

から、遷移確率

$$W(\mathbf{S} \rightarrow \mathbf{S}') = \min\left(1, e^{-\beta(E(\mathbf{S}') - E(\mathbf{S}))}\right) \quad (\text{A.32})$$

によって、 E の値の小さな状態を多数サンプリングすることを試みた。ここで、 β は逆温度と呼ばれるパラメータであり、この値が小さいほど、評価関数 E が大きくなる遷移を許しやすい。 $Z(\beta)$ は分配関数

$$Z(\beta) = \sum_{\mathbf{S}} e^{-\beta E(\mathbf{S})} \quad (\text{A.33})$$

である。ただし、以上で述べた手法では、特に確率分布が多峰的である場合などでは定常分布への緩和が遅いという問題があるため、実際にはこれを改良したレプリカ交換モンテカルロ法を用いてサンプリングを行った。レプリカ交換モンテカルロ法について次節で述べる。

A.4.2 レプリカ交換モンテカルロ法

レプリカ交換モンテカルロ法とは、異なる逆温度を持つレプリカ系を複数用意して、そのそれぞれで並行してマルコフ連鎖モンテカルロ法を実行するものである。レプリカ間の中で相互作用はないが、ある間隔で二つのレプリカの状態を交換することを行う (図 A.4)。これにより、エネルギー極小状態に捉われその外の領域のサンプルを得るのに時間がかかるような場合にも、高温側のレプリカと状態を交換することで素早く脱出することができる (図 A.5)。以下でその詳細を述べる。

レプリカ交換モンテカルロ法では、レプリカ系の数を M 個とすると、状態は $\{\mathbf{S}\} = \{\mathbf{S}_1, \mathbf{S}_2, \dots, \mathbf{S}_M\}$ で表される。確率分布は、

$$P(\{\mathbf{S}\}; \{\beta\}) = \prod_m^M P(\mathbf{S}_m; \beta_m) = \prod_m^M \frac{e^{-\beta_m E(\mathbf{S})}}{Z(\beta_m)} \quad (\text{A.34})$$

と拡張される。レプリカの交換規則も詳細つり合い条件

$$\begin{aligned} & P(\{\dots, \mathbf{S}, \dots, \mathbf{S}', \dots\}; \{\dots, \beta_m, \dots, \beta_n, \dots\}) W(\mathbf{S}, \mathbf{S}'; \beta_m, \beta_n) \\ & = P(\{\dots, \mathbf{S}', \dots, \mathbf{S}, \dots\}; \{\dots, \beta_m, \dots, \beta_n, \dots\}) W(\mathbf{S}', \mathbf{S}; \beta_m, \beta_n) \end{aligned} \quad (\text{A.35})$$

を満たすように設計することで、詳細つり合いを満たすサンプリングが可能となる。式 (A.35) は、次のように変形でき、

$$\begin{aligned} \frac{W(\mathbf{S}, \mathbf{S}'; \beta_m, \beta_n)}{W(\mathbf{S}', \mathbf{S}; \beta_m, \beta_n)} &= \frac{P(\{\dots, \mathbf{S}, \dots, \mathbf{S}', \dots\}; \{\dots, \beta_m, \dots, \beta_n, \dots\})}{P(\{\dots, \mathbf{S}', \dots, \mathbf{S}, \dots\}; \{\dots, \beta_m, \dots, \beta_n, \dots\})} \\ &= \frac{P(\mathbf{S}_1; \beta_1) P(\mathbf{S}_2; \beta_2) \cdots P(\mathbf{S}; \beta_m) \cdots P(\mathbf{S}'; \beta_n) \cdots P(\mathbf{S}_M; \beta_M)}{P(\mathbf{S}_1; \beta_1) P(\mathbf{S}_2; \beta_2) \cdots P(\mathbf{S}'; \beta_m) \cdots P(\mathbf{S}; \beta_n) \cdots P(\mathbf{S}_M; \beta_M)} \\ &= \frac{P(\mathbf{S}; \beta_m) P(\mathbf{S}'; \beta_n)}{P(\mathbf{S}'; \beta_m) P(\mathbf{S}; \beta_n)} \\ &= \frac{e^{-\beta_m E(\mathbf{S})} e^{-\beta_n E(\mathbf{S}')}}{e^{-\beta_m E(\mathbf{S}')} e^{-\beta_n E(\mathbf{S})}} \\ &= e^{(\beta_n - \beta_m)(E(\mathbf{S}) - E(\mathbf{S}'))} \\ &:= \Delta \end{aligned} \quad (\text{A.36})$$

メトロポリス型の交換確率

$$W(\mathbf{S}, \mathbf{S}'; \beta_m, \beta_n) = \min(1, e^{-\Delta}) \quad (\text{A.37})$$

によって満たすことができる。なお、本研究では、交換するレプリカの選び方は、次の二つを交互に繰り返す方法を用いた。

1. すべての奇数の m について、レプリカ m と $m+1$ を選ぶ。
2. すべての偶数の m について、レプリカ m と $m+1$ を選ぶ。

最後に、レプリカ交換モンテカルロ法の手順をまとめて示す。

1. 任意の初期状態 $\mathbf{S}_1, \mathbf{S}_2, \dots, \mathbf{S}_M$ を選ぶ。
2. それぞれのレプリカ系において、並行して独立にマルコフ連鎖モンテカルロ法の状態更新を繰り返す。
3. 一定の繰り返し数おきに、レプリカの交換の判定を遷移確率 $W(\mathbf{S}, \mathbf{S}'; \beta_m, \beta_n)$ に従って行う。
4. 2,3 の手順を繰り返す。

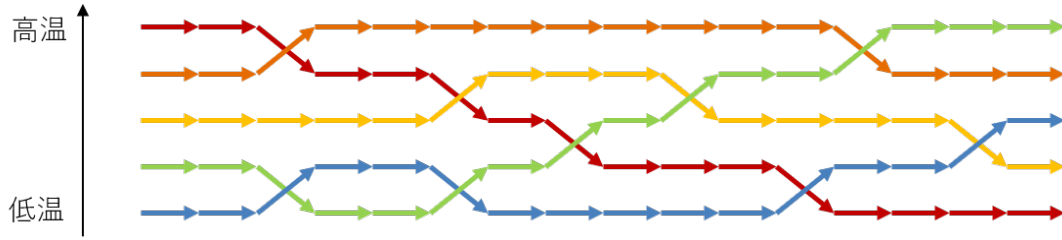


図 A.4 レプリカ交換法の概念図. 各レプリカ系で並行して独立にマルコフ連鎖モンテカルロ法によるサンプリングを行い, 数ステップおきにレプリカの交換判定を行う.

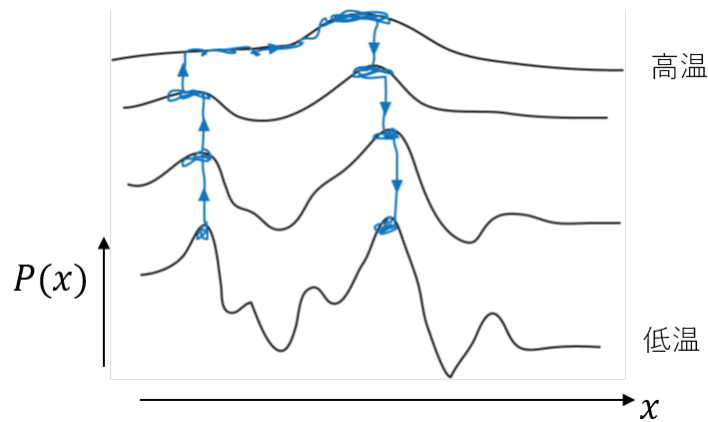


図 A.5 レプリカの交換の利点. 高温のものほど確率分布がなだらかであるため, 交換により局所解から脱出しやすくなる.

A.5 BN 構造の生成モデル

本研究では, 与えられた要素集合ダイナミクス $\{x_1^*(0), x_2^*(0), \dots, x_{N_I}^*(0), x_1^*(1), \dots, x_{N_I}^*(T)\}$ の入力に対し, $N_M (\geq N_I)$ 個のノードから構成される BN 構造

$$\{\{a_{ij}\}, \{f_i\}, \{x_i(0)\}\}_{i,j=1,2,\dots,N_M} \quad (\text{A.38})$$

を生成する (図 A.6). 目的とする BN 構造は, 与えられた要素集合ダイナミクスと一致するダイナミクスを生み出すもの, すなわち,

$$x_i^*(t) = x_i(t) \quad (i = 1, 2, \dots, N_I) \quad (\text{A.39})$$

を満たすものである. そのために, 確率的 BN の変数の組

$$((a_{ij})_{i,j=1,2,\dots,N_M}, (f_i)_{i=1,2,\dots,N_M}, (x_k(0))_{k=N_I+1,N_I+2,\dots,N_M}) \quad (\text{A.40})$$

を状態 \mathbf{S} として, 式 (A.28) の評価関数の値の小さいサンプルを重点的に生成する, 式 (A.34) の確率分布からのサンプリングをレプリカ交換モンテカルロ法により行

う。初期の状態 \mathbf{S}_0 は, $(f_i), (x_k(0))$ は一様乱数から生成し, (a_{ij}) はランダムグラフ (Erdős-Rényi モデル) として生成する, すなわち, N_M 個のノードからランダムに2つのノード i, j を選んで, i から j へのエッジを作ることを繰り返して生成する. 以上により, 与えられた要素集合ダイナミクスと一致するダイナミクスを生み出す BN 構造 $\{\{a_{ij}\}, \{f_i\}, \{x_i(0)\}\}_{i,j=1,2,\dots,N_M}$ が生成できる.

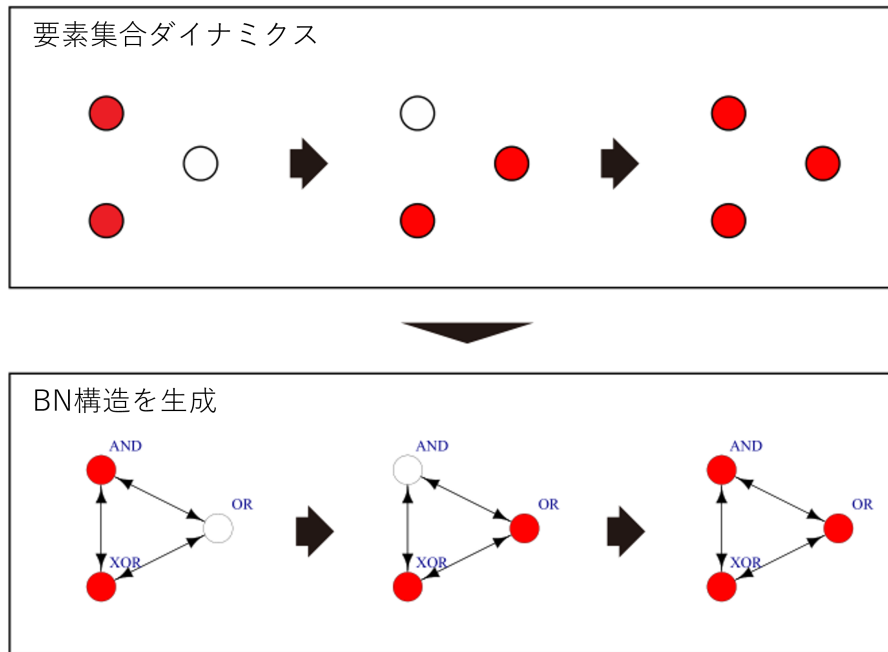


図 A.6 与えられた要素集合ダイナミクスを生み出すブーリアンネットワーク構造の生成.

A.6 BN 構造生成シミュレーションの例

BN 構造生成シミュレーションの例として, 次の7つのノードの5ステップにわたる要素集合ダイナミクスを与えた.

$$\begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \rightarrow \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \rightarrow \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix} \rightarrow \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix} \rightarrow \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}. \quad (\text{A.41})$$

そして, 7つのノードからなる BN 構造を生成するシミュレーションを行った. その結果, 同じダイナミクスに対して複数の BN 構造が生成された. その内の数例を図 A.7 に示す. これらはすべて与えられた要素集合ダイナミクスを生み出す BN 構

造である。こうしたシミュレーションを行い、結果を解析することで、実感的な理解に関する性質を数理的に考察できることが期待される。

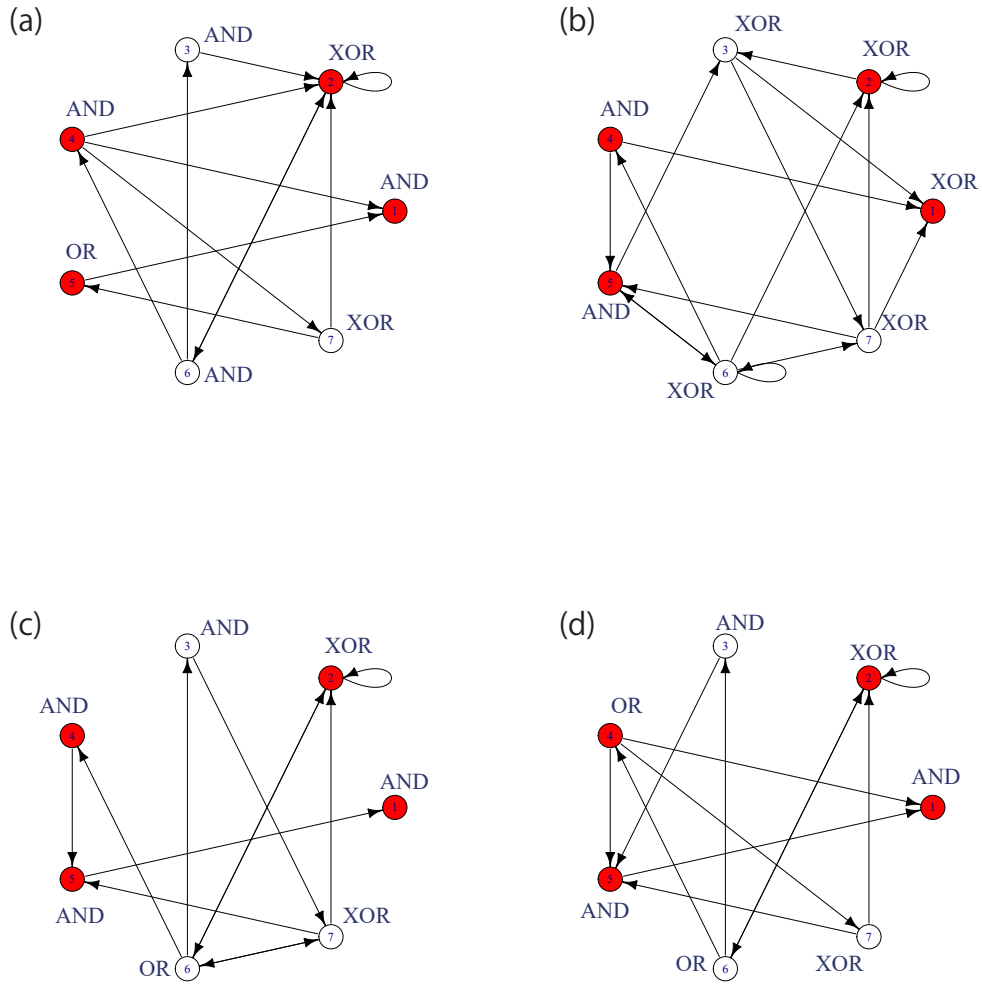


図 A.7 ブーリアンネットワーク構造生成シミュレーション結果の例。(a)-(d)は、同じダイナミクスを生み出す異なる BN 構造である。

付録 B

半球から球冠への等角写像の理論 解の導出

ここでは、第 4.6.1 節で用いた球冠形状から半球形状への成長における成長後形状から成長前形状への等角写像の理論解を導出する。

球面を平面で切断して作られた球冠形状から円盤への等角写像の理論解は、ステレオ投影と呼ばれる写像であることが知られている。ステレオ投影とは、図 B.1 に示されるように、球冠上の点 $\mathbf{p} = (x_1, y_1, z_1)$ を、 \mathbf{p} と元の球面の (対象の球冠の反対側の) 極を結ぶ線分と切断面との交点 (X, Y) に写す写像である。

図 B.2 に示すように、成長前形状の球冠と成長後形状の半球について、その境界が一致するとき、それぞれの曲面からその境界に囲まれる円盤領域へのステレオ投影 $\mathbf{p} \mapsto (X, Y)$, $\mathbf{p}' = (x_2, y_2, z_2) \mapsto (X, Y)$ が得られ、前者と後者の逆写像との合成が、成長後形状から成長前形状への等角写像となる。半球上の点 \mathbf{p} のステレオ投影による像 (X, Y) は、次のようになる。

$$X = \frac{R_1}{R_1 + z_1} x_1$$

$$Y = \frac{R_1}{R_1 + z_1} y_1$$

ここで、 R_1 は半球の半径である。 \mathbf{p}' の座標は、図 B.2 に示す θ を用いて次のように表される。

$$x_2 = 2R_2 \cos \theta \sin \theta \frac{X}{\sqrt{X^2 + Y^2}}$$

$$y_2 = \frac{2R_2(2R_2 - h)}{(2R_2 - h)^2 + X^2 + Y^2} Y$$

$$z_2 = 2R_2 \cos^2 \theta - (2R_2 - h)$$

ここで, R_2 は, 球冠の元の球面の半径である. $\cos \theta, \sin \theta$ は,

$$\cos \theta = \frac{2R_2 - h}{(2R_2 - h)^2 + X^2 + Y^2}$$

$$\sin \theta = \frac{\sqrt{X^2 + Y^2}}{(2R_2 - h)^2 + X^2 + Y^2}$$

と表せるので,

$$x_2 = \frac{2R_2(2R_2 - h)}{(2R_2 - h)^2 + X^2 + Y^2} X,$$

$$y_2 = \frac{2R_2(2R_2 - h)}{(2R_2 - h)^2 + X^2 + Y^2} Y,$$

$$z_2 = (2R_2 - h) \left(\frac{2R_2(2R_2 - h)}{(2R_2 - h)^2 + X^2 + Y^2} - 1 \right)$$

を得る. したがって, 成長後形状の半球から成長前形状の球冠への等角写像の理論解 $f^{c,th}$ は,

$$f^{c,th} = \left(\frac{2R_2(2R_2 - h)}{(2R_2 - h)^2 + X^2 + Y^2} X, \frac{2R_2(2R_2 - h)}{(2R_2 - h)^2 + X^2 + Y^2} Y, (2R_2 - h) \left(\frac{2R_2(2R_2 - h)}{(2R_2 - h)^2 + X^2 + Y^2} - 1 \right) \right)$$

$$X = \frac{R_1}{R_1 + z} x, \quad Y = \frac{R_1}{R_1 + z} y$$

となる.

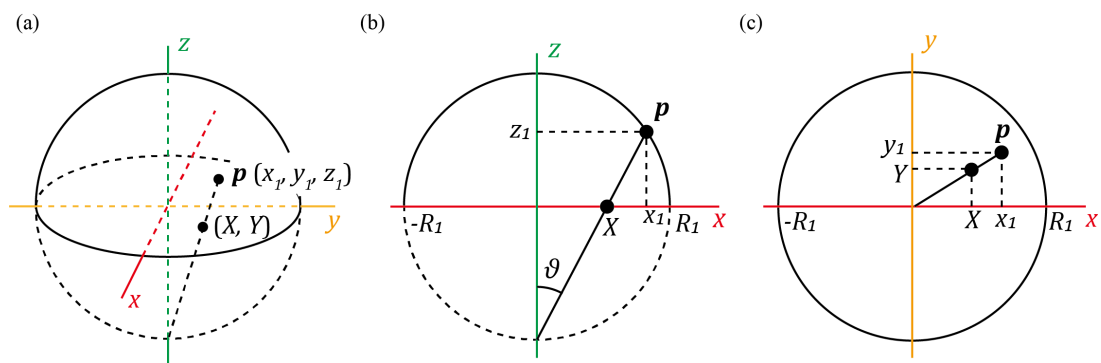


図 B.1 (a) ステレオ投影. (b) ステレオ投影を y 軸から見た図. (c) ステレオ投影を z 軸から見た図.

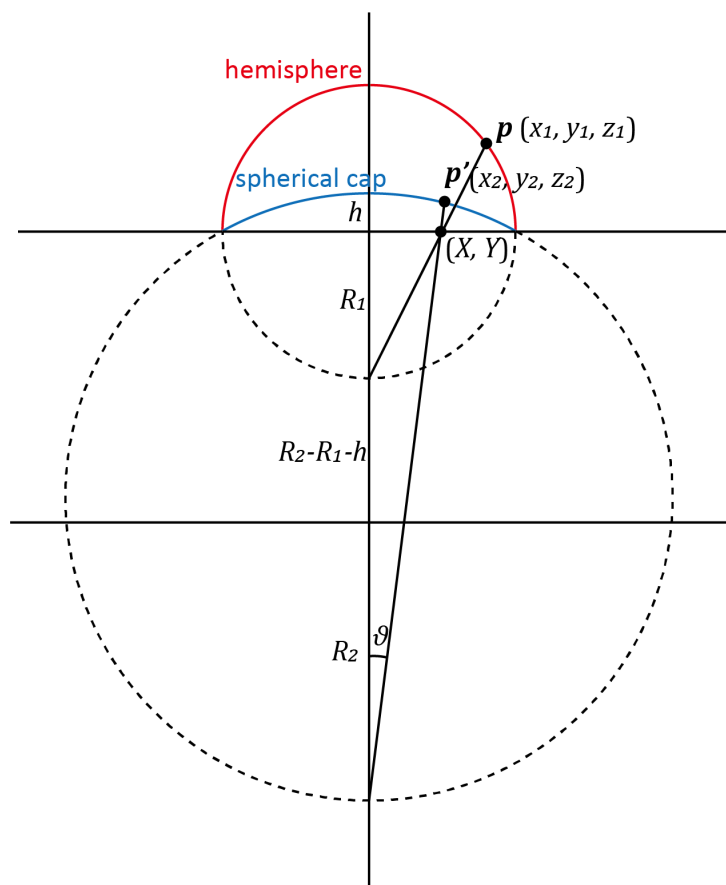


図 B.2 半球から球冠への等角写像 $f^{c,th} : \mathbf{p} \mapsto \mathbf{p}'$ の構成.

参考文献

- Adachi, Haruhiko, Keisuke Matsuda, Teruyuki Niimi, Shigeru Kondo, and Hiroki Gotoh (2020a) “Genetical control of 2D pattern and depth of the primordial furrow that prefigures 3D shape of the rhinoceros beetle horn,” *Scientific Reports*, Vol. 10, pp. 1–9, DOI: 10.1038/s41598-020-75709-y.
- Adachi, Haruhiko, Keisuke Matsuda, Kenji Nishida, Paul Hanson, Shigeru Kondo, and Hiroki Gotoh (2020b) “Structure and development of the complex helmet of treehoppers (Insecta: Hemiptera: Membracidae),” *Zoological Letters*, Vol. 6, pp. 1–9, DOI: 10.1186/s40851-020-00155-7.
- Ahlfors, L. V. (1978) *Complex analysis*: McGraw-Hill, 3rd edition.
- Aldaz, Silvia, Luis M. Escudero, and Matthew Freeman (2010) “Live imaging of Drosophila imaginal disc development,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 107, pp. 14217–14222, 8, DOI: 10.1073/pnas.1008623107.
- Alt, Silvanus, Poulami Ganguly, and Guillaume Salbreux (2017) “Vertex models: from cell mechanics to tissue morphogenesis,” *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, Vol. 372, p. 20150520, 5, DOI: 10.1098/rstb.2015.0520.
- Cartade, Colin, Christian Mercat, Rémy Malgouyres, and Chafik Samir (2013) “Mesh parameterization with generalized discrete conformal maps,” *Journal of Mathematical Imaging and Vision*, Vol. 46, pp. 1–11, 5, DOI: 10.1007/s10851-012-0362-y.
- Clément, Raphaël, Pierre Blanc, Benjamin Mauroy, Vincent Sapin, and Stéphane Douady (2012) “Shape self-regulation in early lung morphogenesis,” *PLoS ONE*, Vol. 7, 5, DOI: 10.1371/journal.pone.0036925.
- Colas, Jean - François and Gary C. Schoenwolf (2001) “Towards a cellular and molecular understanding of neurulation,” *Developmental Dynamics*, Vol. 221, pp. 117–145, 6, DOI: 10.1002/dvdy.1144.
- Dearolf, C R, J Topol, and C S Parker (1989) “Transcriptional control of Drosophila fushi tarazu zebra stripe expression.,” *Genes & Development*, Vol. 3, pp. 384–398, 3, DOI: 10.1101/gad.3.3.384.

- Demaine, Erik D and Joseph O'Rourke (2007) *Geometric folding algorithms: linkages, origami, polyhedra*: Cambridge university press.
- Eck, Matthias, Tony DeRose, Tom Duchamp, Hugues Hoppe, Michael Lounsbery, and Werner Stuetzle (1995) "Multiresolution analysis of arbitrary meshes," pp. 173–182: ACM Press, DOI: 10.1145/218380.218440.
- Eiraku, Mototsugu, Nozomu Takata, Hiroki Ishibashi et al. (2011) "Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture," *Nature*, Vol. 472, pp. 51–58, 4, DOI: 10.1038/nature09941.
- Emlen, D J, Q Szafran, L S Corley, and I Dworkin (2006) "Insulin signaling and limb-patterning: candidate pathways for the origin and evolutionary diversification of beetle 'horns' ," *Heredity*, Vol. 97, pp. 179–191, 9, DOI: 10.1038/sj.hdy.6800868.
- Fiedler, Bernold, Atsushi Mochizuki, Gen Kurosawa, and Daisuke Saito (2013) "Dynamics and Control at Feedback Vertex Sets. I: Informative and Determining Nodes in Regulatory Networks," *Journal of Dynamics and Differential Equations*, Vol. 25, pp. 563–604, 9, DOI: 10.1007/s10884-013-9312-7.
- Golovin, Alexander A. and Alexander A. Nepomnyashchy (2006) *Self-Assembly, Pattern Formation and Growth Phenomena in Nano-Systems*, Vol. 218: Springer Netherlands, DOI: 10.1007/1-4020-4355-4.
- Goriely, Alain (2017) *The mathematics and mechanics of biological growth*, Vol. 45: Springer.
- Grinspun, Eitan, Anil N Hirani, Mathieu Desbrun, and Peter Schröder (2003) "Discrete shells," pp. 62–67: Eurographics Association.
- Hamada, Hiroki, Masakatsu Watanabe, Hiu Eunice Lau, Tomoki Nishida, Toshiaki Hasegawa, David M. Parichy, and Shigeru Kondo (2014) "Involvement of Delta/Notch signaling in zebrafish adult pigment stripe patterning," *Development*, Vol. 141, pp. 1418–1418, 3, DOI: 10.1242/dev.108894.
- Hannezo, E., J. Prost, and J. F. Joanny (2011) "Instabilities of monolayered epithelia: Shape and structure of villi and crypts," *Physical Review Letters*, Vol. 107, 8, DOI: 10.1103/PhysRevLett.107.078104.
- Heisenberg, Carl-Philipp and Yohanns Bellaïche (2013) "Forces in Tissue Morphogenesis and Patterning," *Cell*, Vol. 153, pp. 948–962, 5, DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.008.
- Honda, Hisao, Masaharu Tanemura, and Akihiro Yoshida (2000) "Differentiation of Wing Epidermal Scale Cells in a Butterfly Under the Lateral Inhibition

- Model - Appearance of Large Cells in a Polygonal Pattern,” *Acta Biotheoretica*, Vol. 48, pp. 121–136, DOI: 10.1023/A:1002796601050.
- Honda, Hisao, Masaharu Tanemura, and Tatsuzo Nagai (2004) “A three-dimensional vertex dynamics cell model of space-filling polyhedra simulating cell behavior in a cell aggregate,” *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 226, pp. 439–453, 2, DOI: 10.1016/j.jtbi.2003.10.001.
- Imai, Kaoru S., Michael Levine, Nori Satoh, and Yutaka Satou (2006) “Regulatory Blueprint for a Chordate Embryo,” *Science*, Vol. 312, pp. 1183–1187, 5, DOI: 10.1126/science.1123404.
- Inoue, Yasuhiro, Makoto Suzuki, Tadashi Watanabe, Naoko Yasue, Itsuki Tateo, Taiji Adachi, and Naoto Ueno (2016) “Mechanical roles of apical constriction, cell elongation, and cell migration during neural tube formation in *Xenopus*,” *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, Vol. 15, pp. 1733–1746, DOI: 10.1007/s10237-016-0794-1.
- Inoue, Yasuhiro, Tadashi Watanabe, Satoru Okuda, and Taiji Adachi (2017) “Mechanical role of the spatial patterns of contractile cells in invagination of growing epithelial tissue,” *Development Growth and Differentiation*, Vol. 59, pp. 444–454, 6, DOI: 10.1111/dgd.12374.
- Inoue, Yasuhiro, Itsuki Tateo, and Taiji Adachi (2020) “Epithelial tissue folding pattern in confined geometry,” *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, Vol. 19, pp. 815–822, 6, DOI: 10.1007/s10237-019-01249-8.
- Keller, Ray, John Shih, and Amy Sater (1992) “The cellular basis of the convergence and extension of the *Xenopus* neural plate,” *Developmental Dynamics*, Vol. 193, pp. 199–217, DOI: 10.1002/aja.1001930302.
- Kondo, Shigeru and Rihito Asai (1995) “A reaction – diffusion wave on the skin of the marine angelfish *Pomacanthus*,” *Nature*, Vol. 376, pp. 765–768, 8, DOI: 10.1038/376765a0.
- Koyama, Hiroshi, Dongbo Shi, Makoto Suzuki, Naoto Ueno, Tadashi Uemura, and Toshihiko Fujimori (2016) “Mechanical Regulation of Three-Dimensional Epithelial Fold Pattern Formation in the Mouse Oviduct,” *Biophysical Journal*, Vol. 111, pp. 650–665, 8, DOI: 10.1016/j.bpj.2016.06.032.
- Lui, Jan H., David V. Hansen, and Arnold R. Kriegstein (2011) “Development and evolution of the human neocortex,” *Cell*, Vol. 146, pp. 18–36, 7, DOI: 10.1016/j.cell.2011.06.030.
- Lévy, Bruno, Sylvain Petitjean, Nicolas Ray, and Jérôme Maillot (2002) “Least

- squares conformal maps for automatic texture atlas generation,” *ACM Transactions on Graphics*, Vol. 21, pp. 362–371, 7, DOI: 10.1145/566654.566590.
- Mao, Yanlan, Alexander L. Tournier, Paul A. Bates, Jonathan E. Gale, Nicolas Tapon, and Barry J. Thompson (2011) “Planar polarization of the atypical myosin Dachs orients cell divisions in *Drosophila*,” *Genes & Development*, Vol. 25, pp. 131–136, 1, DOI: 10.1101/gad.610511.
- Mao, Yanlan, Alexander L. Tournier, Andreas Hoppe, Lennart Kester, Barry J. Thompson, and Nicolas Tapon (2013) “Differential proliferation rates generate patterns of mechanical tension that orient tissue growth,” *The EMBO Journal*, Vol. 32, pp. 2790–2803, 9, DOI: 10.1038/emboj.2013.197.
- Matsuda, Keisuke, Hiroki Gotoh, Yuki Tajika et al. (2017) “Complex furrows in a 2D epithelial sheet code the 3D structure of a beetle horn,” *Scientific Reports*, Vol. 7, pp. 1–9, DOI: 10.1038/s41598-017-14170-w.
- Milner, Martin J., Alison J. Bleasby, and Susan L. Kelly (1984) “The role of the peripodial membrane of leg and wing imaginal discs of *Drosophila melanogaster* during evagination and differentiation in vitro,” *Wilhelm Roux’s Archives of Developmental Biology*, Vol. 193, pp. 180–186, DOI: 10.1007/BF00848893.
- Misra, Mahim, Basile Audoly, Ioannis G. Kevrekidis, and Stanislav Y. Shvartsman (2016) “Shape Transformations of Epithelial Shells,” *Biophysical Journal*, Vol. 110, pp. 1670–1678, 4, DOI: 10.1016/j.bpj.2016.03.009.
- Moraes, Fernanda and Andréa Góes (2016) “A decade of human genome project conclusion: Scientific diffusion about our genome knowledge,” *Biochemistry and Molecular Biology Education*, Vol. 44, pp. 215–223, 5, DOI: 10.1002/bmb.20952.
- Morishita, Yoshihiro, Ken Ichi Hironaka, Sang Woo Lee, Takashi Jin, and Daisuke Ohtsuka (2017) “Reconstructing 3D deformation dynamics for curved epithelial sheet morphogenesis from positional data of sparsely-labeled cells,” *Nature Communications*, Vol. 8, pp. 1–14, DOI: 10.1038/s41467-017-00023-7.
- Morita, Shinichi, Toshiya Ando, Akiteru Maeno, Takeshi Mizutani, Mutsuki Mase, Shuji Shigenobu, and Teruyuki Niimi (2019) “Precise staging of beetle horn formation in *Trypoxylus dichotomus* reveals the pleiotropic roles of doublesex depending on the spatiotemporal developmental contexts,” *PLoS Genetics*, Vol. 15, DOI: 10.1371/journal.pgen.1008063.
- Nishimura, Mayuko, Yoshiko Inoue, and Shigeo Hayashi (2007) “A wave of EGFR signaling determines cell alignment and intercalation in the *Drosophila* tra-

- cheal placode,” *Development*, Vol. 134, pp. 4273–4282, 12, DOI: 10.1242/dev.010397.
- Ohde, Takahiro, Shinichi Morita, Shuji Shigenobu et al. (2018) “Rhinoceros beetle horn development reveals deep parallels with dung beetles,” *PLoS Genetics*, Vol. 14, 10, DOI: 10.1371/journal.pgen.1007651.
- Okamoto, Mayumi, Takashi Namba, Tomoyasu Shinoda et al. (2013) “TAG-1-assisted progenitor elongation streamlines nuclear migration to optimize sub-apical crowding,” *Nature Neuroscience*, Vol. 16, pp. 1556–1566, 11, DOI: 10.1038/nn.3525.
- Okuda, Satoru, Yasuhiro Inoue, Mototsugu Eiraku, Taiji Adachi, and Yoshiki Sasai (2015) “Vertex dynamics simulations of viscosity-dependent deformation during tissue morphogenesis,” *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, Vol. 14, pp. 413–425, DOI: 10.1007/s10237-014-0613-5.
- Panozzo, Daniele, Enrico Puppo, and Luigi Rocca (2010) “Efficient multi-scale curvature and crease estimation,” *Proceedings of Computer Graphics, Computer Vision and Mathematics (Brno, Czech Republic)*, Vol. 1.
- Sawyer, Jacob M., Jessica R. Harrell, Gidi Shemer, Jessica Sullivan-Brown, Minna Roh-Johnson, and Bob Goldstein (2010) “Apical constriction: A cell shape change that can drive morphogenesis,” *Developmental Biology*, Vol. 341, pp. 5–19, DOI: 10.1016/j.ydbio.2009.09.009.
- Sheffer, Alla, Bruno Lévy, Maxim Mogilnitsky, and Alexander Bogomyakov (2005) “ABF++: fast and robust angle based flattening,” *ACM Transactions on Graphics*, Vol. 24, pp. 311–330, 4, DOI: 10.1145/1061347.1061354.
- Shindo, Asako, Yasuhiro Inoue, Makoto Kinoshita, and John B. Wallingford (2019) “PCP-dependent transcellular regulation of actomyosin oscillation facilitates convergent extension of vertebrate tissue,” *Developmental Biology*, Vol. 446, pp. 159–167, 2, DOI: 10.1016/j.ydbio.2018.12.017.
- Shinoda, Tomoyasu, Arata Nagasaka, Yasuhiro Inoue et al. (2018) “Elasticity-based boosting of neuroepithelial nucleokinesis via indirect energy transfer from mother to daughter,” *PLoS Biology*, Vol. 16, 4, DOI: 10.1371/journal.pbio.2004426.
- Shyer, Amy E., Tuomas Tallinen, Nandan L. Nerurkar, Zhiyan Wei, Eun Seok Gil, David L. Kaplan, Clifford J. Tabin, and L. Mahadevan (2013) “Villification: How the Gut Gets Its Villi,” *Science*, Vol. 342, pp. 212–218, 10, DOI: 10.1126/science.1238842.

- Simões, Sérgio, Barry Denholm, Dulce Azevedo, Sol Sotillos, Paul Martin, Helen Skaer, James Castelli Gair Hombría, and António Jacinto (2006) “Compartmentalisation of Rho regulators directs cell invagination during tissue morphogenesis,” *Development*, Vol. 133, pp. 4257–4267, 11, DOI: 10.1242/dev.02588.
- Stoop, Norbert, Romain Lagrange, Denis Terwagne, Pedro M. Reis, and Jörn Dunkel (2015) “Curvature-induced symmetry breaking determines elastic surface patterns,” *Nature Materials*, Vol. 14, pp. 337–342, 3, DOI: 10.1038/nmat4202.
- Sun, Tao and Robert F. Hevner (2014) “Growth and folding of the mammalian cerebral cortex: from molecules to malformations,” *Nature Reviews Neuroscience*, Vol. 15, pp. 217–232, 4, DOI: 10.1038/nrn3707.
- Swift, J. and P. C. Hohenberg (1977) “Hydrodynamic fluctuations at the convective instability,” *Physical Review A*, Vol. 15, pp. 319–328, 1, DOI: 10.1103/PhysRevA.15.319.
- Taber, Larry A. (2020) *Continuum Modeling in Mechanobiology*: Springer International Publishing, DOI: 10.1007/978-3-030-43209-6.
- Tada, Masazumi and Carl Philipp Heisenberg (2012) “Convergent extension: Using collective cell migration and cell intercalation to shape embryos,” *Development (Cambridge)*, Vol. 139, pp. 3897–3904, 11, DOI: 10.1242/dev.073007.
- Tallinen, Tuomas and John S. Biggins (2015) “Mechanics of invagination and folding: Hybridized instabilities when one soft tissue grows on another,” *Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, Vol. 92, 8, DOI: 10.1103/PhysRevE.92.022720.
- Tamstorf, Rasmus and Eitan Grinspun (2013) “Discrete bending forces and their Jacobians,” *Graphical Models*, Vol. 75, pp. 362–370, DOI: 10.1016/j.gmod.2013.07.001.
- Thompson, D’Arcy Wentworth (1917) *On Growth and Form*: Cambridge University Press.
- Turing, Alan Mathison (1952) “The chemical basis of morphogenesis,” *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, Vol. 237, pp. 37–72, 8, DOI: 10.1098/rstb.1952.0012.
- Tutte, W. T. (1960) “Convex Representations of Graphs,” *Proceedings of the London Mathematical Society*, Vol. s3-10, pp. 304–320, DOI: 10.1112/plms/s3-10.1.304.
- Walton, Katherine D., Mark Whidden, Åsa Kolterud et al. (2016) “Villification

- in the mouse: Bmp signals control intestinal villus patterning,” *Development (Cambridge)*, Vol. 143, pp. 427–436, 2, DOI: 10.1242/dev.130112.
- Watson, J. D. and F. H. C. Crick (1953) “Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid,” *Nature*, Vol. 171, pp. 737–738, 4, DOI: 10.1038/171737a0.
- Yamanaka, Hiroaki and Shigeru Kondo (2014) “In vitro analysis suggests that difference in cell movement during direct interaction can generate various pigment patterns in vivo,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 111, pp. 1867–1872, 2, DOI: 10.1073/pnas.1315416111.
- 中村禎里 (2000) 『生物学を創った人々』, みすず書房.
- 岡潔 (2016) 『一葉舟』, KADOKAWA.
- 朝永振一郎 (2000) 『科学者の自由な楽園』, 岩波書店.
- 末綱恕一 (1952) 『数学の基礎』, 岩波書店.
- 西田幾多郎 (1965) 『西田幾多郎全集第一巻』, 岩波書店.
- (1966a) 『西田幾多郎全集第七巻』, 岩波書店.
- (1966b) 『西田幾多郎全集第九巻』, 岩波書店.

関連学術論文・学術講演

A. 査読付き論文

- A-1. Kentaro Morikawa and Yasuhiro Inoue, “Computational mechanics simulations on epithelial folding: strengths, insights, and future challenges”, *Journal of Biomechanical Science and Engineering* (under review). (第1章)
- A-2. Kentaro Morikawa, Shinichi Morita, Kazuki Sakura, Akiteru Maeno, Hiroki Gotoh, Teruyuki Niimi and Yasuhiro Inoue, “Unveiling the role of differential growth in 3D morphogenesis: An inference method to analyze area expansion rate distribution in biological systems”, *Journal of Theoretical Biology*, 575, 111650, 2023, DOI: 10.1016/j.jtbi.2023.111650. (第4章)
- A-3. Kentaro Morikawa, Daichi Kuroda and Yasuhiro Inoue, “Impact of Environmental Asymmetry on Epithelial Morphogenesis”, *Scientific Reports*, 12.1, 1-10, 2022, DOI: 10.1038/s41598-022-15343-y. (第3章)

B. 紀要論文

- B-1. 森川健太郎, 富田直秀, 井上康博, “生命と「わかる」の数理モデル化の試み”, 日本哲学史研究: 京都大学大学院文学研究科日本哲学史研究室紀要, 18, 49-61, 2022. (第2章)

C. 学術講演 (国際学会)

- C-1. Kentaro Morikawa, Shinichi Morita, Kazuki Sakura, Hiroki Gotoh, Akiteru Maeno, Teruyuki Niimi and Yasuhiro Inoue, “Inference of area expansion rate distribution in 3D sheet morphogenesis”, 12th Asian Pacific Conference on Biomechanics, Kuala Lumpur, Malaysia, November, 2023. (Oral presentation)
- C-2. Kentaro Morikawa, Shinichi Morita, Kazuki Sakura, Hiroki Gotoh,

Teruyuki Niimi and Yasuhiro Inoue, “Estimation of the distribution of area expansion rates in epithelial morphogenesis with Markov chain Monte Carlo methods”, 9th World Congress of Biomechanics, Online, July, 2022. (Oral presentation)

- C-3. Kentaro Morikawa and Yasuhiro Inoue, “Mathematical modeling of epithelial folding with cell proliferation depending on the curvature of the tissue”, 5th Computational Chemistry Symposium - The Main Symposium of IC-CMSE 2019 -, Rhodes, Greek, May, 2019 (Poster and oral presentation)

D. 学術講演 (国内学会・セミナー等)

口頭発表

- D-1. 森川健太郎, 森田慎一, 左倉和喜, 前野哲輝, 後藤寛貴, 新美輝幸, 井上康博, “幾何学からみた生物の曲面形態形成の解析手法”, 数理生物学会年会, 2023年9月 (招待講演)
- D-2. Kentaro Morikawa, Shinichi Morita, Kazuki Sakura, Hiroki Gotoh, Teruyuki Niimi and Yasuhiro Inoue, “Method of inferring the distribution of area expansion rate in differential growth-driven morphogenesis using harmonic map”, Methods and Applications in Mathematical Life Sciences 変革 A: 3G+ ∞ (無限) Fusion Meeting, February, 2023
- D-3. 森川健太郎, 森田慎一, 左倉和喜, 後藤寛貴, 新美輝幸, 井上康博, “調和写像法を用いた上皮形態形成における面積拡大率分布の推定”, 日本機械学会第33回バイオフィロンティア講演会, 2022年12月 (招待講演)
- D-4. 森川健太郎, 森田慎一, 左倉和喜, 後藤寛貴, 新美輝幸, 井上康博, “三次元形態形成における上皮細胞シートの面積拡大率分布の推定手法の開発”, 日本機械学会第32回バイオフィロンティア講演会, 2022年1月
- D-5. 森川健太郎, 井上康博, “一即多の構造に着目した実感的理解の数理モデリング”, 認知モデル研究会, 2021年1月

ポスター発表

- D-6. 森川健太郎, 斉藤稔, 井上康博, “展開して曲面形状となる皺構造の生成手法の開発”, 日本機械学会第35回バイオエンジニアリング講演会, 2023年6月
- D-7. 森川健太郎, 黒田大地, 井上康博, “物理的環境の非対称性が上皮折り畳みパターン選択に果たす役割”, 第60回生物物理学会年会, 2022年9月

-
- D-8. 森川健太郎, 黒田大地, 井上康博, “非対称な物理的環境における上皮折り畳みシミュレーション”, 日本機械学会第34回バイオエンジニアリング講演会, 2022年6月
- D-9. 森川健太郎, 井上康博, “モンテカルロ法による上皮折り畳み最適形状の探索”, 新学術領域研究「生物の3D形態を構築するロジック」班会議, 2019年6月
- D-10. 森川健太郎, 井上康博, 安達泰治, “組織形状曲率を感知した細胞増殖による上皮折り畳み形成の数理モデリング”, 新学術領域研究「生物の3D形態を構築するロジック」班会議, 2018年5月

謝辞

本研究を進めるにあたり，京都大学工学研究科教授の井上康博先生には，直接の指導教員として，多大なるご指導を賜りました．ここに心より感謝を申し上げます．

京都大学医生物学研究所教授の安達泰治先生ならびに京都大学工学研究科教授の泉井一浩先生には，本論文の執筆にあたり，有益なご助言を賜りました．ここに深く感謝申し上げます．また，私がバイオメカニクス研究室に在籍していた学部4年から修士1年までの間，安達泰治先生には，研究室会等を通して，研究活動に関するご指導を賜りました．ここに心より感謝申し上げます．

京都大学名誉教授・京都市立芸術大学客員教授の富田直秀先生には，工学・芸術・哲学の観点から，「わかる」ことについての貴重な議論をさせて頂きました．ここに深く感謝申し上げます．

基礎生物学研究所教授の新美輝幸先生，助教の森田慎一先生，研究員の左倉和喜氏，静岡大学理学部助教の後藤寛貴先生ならびに国立遺伝学研究所技術専門職員の前野哲輝氏には，カブトムシの発生過程に関する生物学の観点からの議論および実験へのご協力を頂きました．特に，森田慎一先生には，カブトムシの発生過程の観察の実験について，非常に丁寧なご指導を賜りました．ここに心より感謝を申し上げます．

京都大学工学研究科マイクロエンジニアリング専攻生命数理科学研究室の皆様には，研究生生活において大変お世話になりました．講師の瀬波大土先生には，研究室会等を通して，数多くご助言を賜りました．また，博士研究員として在籍していた木村健治氏には，モンテカルロ法に関する理論および実装について貴重なご助言を賜りました．卒業生の黒田大地氏には，上皮折り畳み形態形成についての議論および数値実験へのご協力を頂きました．さらに，事務補佐員の二茅容子氏には，複雑な事務手続きが円滑に進むよう温かいご支援を頂きました．以上の方々を始めとして，公私ともにお世話になった研究室の皆様には，この場を借りてお礼申し上げます．

末筆になりますが，長きに渡る学生生活において，温かく支え続けてきてくれた両親に感謝いたします．

2024年1月

森川健太郎